Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

4. Ausgabe 2021
3,50 Euro



SARS-CoV-2

Proteinbasierter Impfstoff



Interdisziplinäre Konzepte

| Oralchirurgische Behandlung
| Hirnaneurysma



Genetisch disponierte Erkrankungen

| Zystische Fibrose
| Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom



Therapieoptionen

| Kaliumbromid
| Extrakorporale Photopherese

Inhalt

3 ■ ***SARS-CoV-2 Peptidbasierte Schutzimpfung***
Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Kaden

7 ■ ***Hirnaneurysmen***
Dr. med. habil. Stefan Schob, Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wohlgemuth

10 ■ ***Oralchirurgische Eingriffe bei Patienten mit Hämophilie A und B***
Dr. med. Georg Goldmann, Dr. med. Dr. med. dent. Valentin Wiedemeyer

13 ■ ***Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion***
Prof. Dr. med. Frank Nawroth, Prof. Dr. med. Ariane Germeyer

16 ■ ***Procainumhydrogencarbonat (ProcHHCO3 * NaCl)***
Dr. med. Uwe R. M. Reuter

19 ■ ***Kausale Therapie der Mukoviszidose mit CFTR-Modulatoren***
Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Sommerburg

22 ■ ***Therapieoptionen bei der Polycythaemia vera***
Dr. med. Michaela Schwarz

25 ■ ***Cerebrotendinöse Xanthomatose***
Prof. Dr. Dr. rer. nat. Dieter Lütjohann, Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer

28 ■ ***Engineered Human Myocardium***
Prof. Dr. med. Wolfram-Hubertus Zimmermann

31 ■ ***Obstruktive Schlafapnoe***
Dr. med. Alexander Blau

34 ■ ***Lutealphasenunterstützung***
Priv.-Doz. Dr. med. Dolores Foth

37 ■ ***Das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom***
Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt

40 ■ ***Das Beckenvenensyndrom***
Ilhami Benli

43 ■ ***Schlaganfall und das persistierende Foramen ovale (PFO)***
Priv.-Doz. Dr. med. Saskia Meves, Prof. Dr. med. Dirk Woitalla

46 ■ ***Kaliumbromid – ein unterschätztes Antikonvulsivum***
Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

50 ■ ***Extrakorporale Photopherese nach Organtransplantation***
Priv.-Doz. Dr. med. Markus J. Barten

53 ■ ***Neue Implantate bei Altersichtigkeit und Grauem Star***
Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth



Liebe Leser,

Infektionskrankheiten wird seit Jahrzehnten mit einer aktiven spezifischen Immunisierung begegnet - mit dem Ziel eines effektiven und lang wirksamen Impfschutzes. Hierzu werden abgetötete bzw. abgeschwächte Erreger oder nur bestimmte Proteine des Krankheitserregers verabreicht. Dabei hat sich das Prinzip der proteinbasierten Impfung über Jahrzehnte bei vielen Infektionskrankheiten bewährt und als gut verträglich und sicher erwiesen. Was viele Patienten nicht wissen: Impfstoff ist nicht gleich Impfstoff. Unterschiedliche Technologien führen zu unterschiedlichen Wirkstoffen.

Der Coronavirus „SARS-CoV-2" – nach wissenschaftlicher Erkenntnis eine vom Tier übertragene sogenannte „Zoonose" – stellte Wissenschaftler 2020 weltweit vor eine Herausforderung. Im Labor wurden neue Wirk- und Impfstoffe generiert, die mit einer begrenzten „Notfallzulassung" schnellstmöglich eingesetzt werden sollten, z. B. die neuartigen genbasierten mRNA- und Vektorimpfstoffe. Das Wirkprinzip dieser neu entwickelten Vakzine basiert auf dem Einschleusen von Boten-Ribonukleinsäure (engl. messenger ribonucleic acid=mRNA) mit dem genetischen Code definierter Abschnitte der Coronaviren in die Zellen des menschlichen Organismus. Die proteinbasierten Impfstoffe enthalten als Antigen aufgereinigte virale Proteine. Durch den hohen Reinheitsgrad ist auszuschließen, dass genetisches Virusmaterial in den Impfstoffen enthalten ist.

Als gesichert gilt, dass die aktuell gegen SARS-CoV-2 eingesetzten genbasierten Vakzine keinen umfassenden Schutz vor einer Infektion und/oder Erkrankung bieten. Damit ist ein potentiell infizierter Geimpfter auch als ein potentieller Virusüberträger zu bewerten. Wissenschaftler fordern nach jeder Immunisierung eine serologische Diagnostik zur Bestimmung der individuellen Antikörpertiter.

Die aktuelle internationale Entwicklung lässt vermuten, dass sich Totimpfstoffe mit inaktivierten SARS-CoV-2-Viren und altbewährte proteinbasierte Präparate in absehbarer Zeit durchsetzen werden.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

BONIFATIUS
DRUCKEREI | HANDEL | MEDIENGESTALTUNG | VERLAG

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

Impressum

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

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

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

Redaktionelle Leitung
Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit
Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, Priv.-Doz. Dr. med. M. J. Barten, I. Benli, Dr.med. A. Blau, Priv.-Doz. Dr. med. D. Foth, Dr. med. G. Goldmann, Priv.-Doz. Dr. med. J. Kaden, Prof. Dr. med. G. Kurlemann, Prof. Dr. Dr. rer. nat. D. Lütjohann, Prof. Dr. med. T. Marquardt, Dr. med. U. R. M. Reuter, Dr. med. S. Schob, Dr. med. M. Schwarz, Priv.-Doz. Dr. med. O. Sommerburg, Dr. med. Dr. med. dent. V. Wiedemeyer, Prof. Dr. Dr. med. W. Wohlgemuth, Prof. Dr. med. D. Woitalla, Prof. Dr. med. W.-H. Zimmermann

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung
Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer, Melanie Schmidt

Webdesign
Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster|Internetservice
Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

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

Titelbild
EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG
Bild unten Mitte: Universitätsklinikum Heidelberg
Bild unten rechts: Freepik.com

Copyright
Verlag für Public Relations 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.

SARS-CoV-2 Peptidbasierte Schutzimpfung

Das Lübecker Konzept



Foto: EUROIMMUN AG

Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten durch eine aktive spezifische Immunisierung (Impfung) gegen den Krankheitserreger ist als eine der größten Erfolgsgeschichten der Immunologie zu bewerten. Um dem Coronavirus „SARS-CoV-2" und seinen Varianten effektiv mit einem geeigneten Impfstoff begegnen zu können, sind seit Beginn der Pandemie im Jahre 2019 weltweit Mediziner und Wissenschaftler anderer Fachdisziplinen im Einsatz. Aktuell werden mittels unterschiedlicher Technologien hergestellte Impfstoffe zur Immunisierung eingesetzt: mRNA-Impfstoffe, Vektorviren-Impfstoffe, Totimpfstoffe mit inaktivierten SARS-CoV-2 Viren und Protein- bzw. Peptidimpfstoffe. Das altbewährte Prinzip der proteinbasierten Impfung hat sich über Jahrzehnte bei vielen anderen Infektionskrankheiten bewährt und als gut verträglich und sicher erwiesen.

Einleitung

Bereits im März 2020 kam aus Lübeck von Prof. Dr. med. Winfried Stöcker, dem international bekannten Gründer und jahrzehntelangem Geschäftsführer eines Unternehmens für medizinische Labordiagnostik die Nachricht, dass erfolgreich an der Herstellung eines Impfstoffes gegen COVID-19 gearbeitet wurde. Laut Presseberichten injizierte sich der Mediziner dreimal ein von ihm entwickeltes Antigen des SARS-CoV-2 (Rezeptor-bindende Domäne des Spike-Proteins). Sein Immunsystem bildete daraufhin Antikörper in entsprechend hohen Titern („Wir sollten sofort mit der Immunisierung beginnen". FAZ.net, 21. April 2020; Am eigenen Körper. FAZ.net, 12. Mai 2020). Zu diesem Zeitpunkt war die (bis dato noch begrenzte) Zulassung der aktuell hauptsächlich verabreichten Genbasierten Impfstoffe noch nicht absehbar. Dennoch blieb eine offizielle Anerkennung und Förderung des Stöcker'schen Impfansatzes in Deutschland aus. Eine aus medizinischer Perspektive nicht nachvollziehbare Entscheidung. Ein frühzeitiger Einsatz einer wirksamen und relativ kostengünstigen Schutzimpfung hätte die Ausbreitung der viralen Infektionskrankheit mit allen bekannten menschlichen und wirtschaftlichen Folgen vermutlich eindämmen können.

Die sogenannte „Lübecker Impfung" mit dem Vakzin „LubecaVax" setzt für die peptidbasierte Impfung ein kleines maßgeschneidertes Antigen (S1/Rezeptor-bindende Domäne, rekombinant in einer eukaryoten Hamster-Zell-Linie hergestellt) ein, das der Körper nicht erst selbst - wie bei den genbasierten Verfahren - synthetisieren muss. Das Antigen induziert im Organismus des Empfängers die Bildung von Antikörpern (auch neutralisierenden!) gegen genau diejenigen Strukturen des Virus, mit denen es sich bei Ungeimpften an die Angiotensin-2-Rezeptoren der Endothelzellen bindet. Die Antikörper verhindern durch diese Blockade eine Infektion der Zelle, das Virus findet keinen Halt. Mittlerweile wurde auch die Bildung virusspezifischer zytotoxischer T-Lymphozyten nachgewiesen. Somit verfügt der Organismus Geimpfter über die ganze Bandbreite humoraler wie auch zellulärer Immuneffektoren.

In einer Reihe von Publikationen wurde die starke Immunantwort auf gentechnisch hergestellte SARS-CoV-2 Spike-Proteine beschrieben und damit wurden die Lübecker Befunde bestätigt. Schlussfolgerung: Es bedarf zur Induktion einer virusspezifischen Immunität keiner Produktion der entsprechenden Antigene im Körper der zu impfenden Personen. Diese Antigene können effektiv außerhalb des Körpers hergestellt und danach injiziert werden.

Neuartige Impfstoffe

Diese Schlussfolgerung wird auch durch die erfolgreiche Anwendung klassischer Totimpfstoffe erhärtet. Mittlerweile haben zwei chinesische Hersteller (Sinopharm, Sinovac) ihre Totimpfstoffe erfolgreich auf den Markt gebracht. In der EU befindet sich derzeit nur ein einziger inaktivierter Ganzvirus-Impfstoffkandidat gegen Covid-19 in einem Zulassungsverfahren: VLA2001 von der französisch-österreichischen Firma Valneva. Von den deutschen Behörden wurden (mit nur bedingter Marktzulassung) zwei



Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Kaden



Prof. Dr. med. Winfried Stöcker

neuartige genbasierte Vakzine zugelassen (Comirnaty von BioNTech/Pfizer und Spikevax von Moderna); CureVac ist noch in Testung. Die Wirkung dieser neuartigen Impfstoffe basiert auf dem Einschleusen von Boten-Ribonukleinsäure (engl. messenger ribonucleic acid=mRNA) mit dem genetischen Code definierter Abschnitte der Coronaviren (z. B. Spike-Antigen) in die Zellen des menschlichen Organismus. Diese reagieren nachfolgend mit der Bildung von Spike-Antigenen, die nach Erscheinen an der Zelloberfläche als fremd erkannt werden und das Immunsystem spezifisch stimulieren. Bei BioNTech erfolgt zur Stabilisierung der mRNA ex vivo eine Bindung an spezielle Lipid-Nanopartikel.

Ein anderes Prinzip ist bereits öfter verwendet worden: Es nutzt nicht humanpathogene Viren als Vektoren, deren DNS die Erbinformation für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 enthält (Vaxzevria von AstraZeneca, in Zusammenarbeit mit der Universität Oxford entwickelt, sowie Janssen von Johnson&Johnson; Russland: Gam-COVID-Vac, alternative Bezeichnung Sputnik V).

Aktuelle Studien haben kürzlich gezeigt, dass diese SARS-CoV-2 Gene auch in das Genom mancher Wirtszellen integriert werden können. Für den Transfer werden bevorzugt Adenoviren als Genfähren genutzt.

Nebenwirkungen der genbasierten Impfstoffe

Nach aktuellem Kenntnisstand vertragen die meisten Menschen diese neuartigen Vakzine relativ gut. Bei einigen Patienten verursachen sie jedoch deutliche Impfreaktionen oder auch gravierende Nebenwirkungen (Aufklärungsblatt zur Schutzimpfung gegen Covid-19 mit RNA-Impfstoffen, www.rki.de). Dieses Risiko der Genfähren-Impfstoffe haftet den Impfungen mit bereits außerhalb des Körpers hergestellten fertigen Impfantigenen, wie sie schon vor langem in der Prophylaxe der Hepatitis A und B eingeführt wurden und die heute zum Standard gehören, nicht an.

Laut einer aktuellen Studie (Dtsch Ärztebl int 2021; 118: 298-9) waren von den Impflingen mit dem BioNTech/Pfizer Vakzin nach der ersten Impfung etwa 5 % einen Tag oder länger arbeitsunfähig, nach der zweiten Impfung um die 20 %. Bei dem Vektorimpfstoff von AstraZeneca waren es nach der ersten Impfung sogar die Hälfte der Geimpften. Die zweite AstraZeneca-Impfung wurde besser vertragen als die erste, weil offenbar das Immunsystem die Viren bereits erkannt und einen Teil von ihnen vorzeitig inaktiviert hat. Bei dem russischen Vektorimpfstoff werden deshalb bei der ersten und zweiten Impfung unterschiedliche Vektor-Viren eingesetzt.

Die potentiellen Nebenwirkungen dieser Impfstoffe könnten in den meisten Fällen auf folgenden Mechanismen beruhen: Sowohl die verkapselte RNS als auch das Vektorvirus werden in die Endothelzellen und andere Zellen der Blutgefäße und verschiedener Organe eingeschleust, wo sie die Synthese und Expression Corona-spezifischer Antigene veranlassen. Da sich im Organismus innerhalb weniger Tage Antikörper gegen diese Antigene bilden oder infolge vorheriger Impfungen und/oder einer vormaligen Corona-Infektion bereits vorliegen, entstehen an der Membran der Zellen oder in deren Umgebung Immunkomplexe aus lokal neu produziertem Corona-Antigen und den Serum-Antikörpern der Impflinge. An diese Immunkomplexe bindet sich Komplement, was mehr oder weniger stark ausgeprägte Entzündungen zur Folge hat, wie das z. B. von der Autoimmunkrankheit „Lupus erythematodes" bekannt ist. Entzündungsmediatoren wie Interferon und verschiedene Interleukine werden freigesetzt. Darüber hinaus aktiviert die aus den geschädigten Endothelzellen freigesetzte Gewebs-Thrombokinase die Blutgerinnung, und es entstehen Milliarden kleinster Fibringerinnsel, aber auch größere Thromben. Des Weiteren kommt es durch Antigen-spezifische cytotoxische T-Zellen zur Schädigung vormals gesunder Zellen.

Unterschiedliche Krankheitszeichen können auftreten, je nachdem, welche Organe befallen werden und in welchem Ausmaß. Der Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts von Juli 2021 hebt einige Fälle von gesundheitlichen Störungen hervor, die statistisch gesehen in Zusammenhang mit den aktuell favorisierten Impfungen stehen. Dazu gehören Myocarditis und Pericarditis, thrombotische Ereignisse mit Gerinnungsstörungen, Absturz der Thrombozytenzahl und Blutungsneigung. Spektakulär sind Todesfälle durch Sinusvenen-Thrombosen. Es gibt Berichte über Nervenentzündungen (Guillain-Barré-Syndrom) und anaphylaktische Reaktionen, möglicherweise gegen den Hilfsstoff Polyethylenglycol, der die injizierte RNS umhüllt (zunehmendes Risiko ab einer zweiten Impfung). Seit Einführung der Impfung mit den Impfstoffen Vaxzevria von AstraZeneca sowie Janssen von Johnson&Johnson wurden – wenn auch sehr selten – Fälle von Kapillarlecksyndrom beobacht, zum Teil mit tödlichem Ausgang. Wenn die Blut-Hirn-Schranke durchbrochen und das Gehirn befallen wird, wäre auch mit verschiedenen weiteren neurologischen Manifestationen zu rechnen.

Im zitierten Bericht werden diese gravierenden und manchmal letalen Ereignisse durch die immense Gefahr der SARS-CoV-2-Pandemie gerechtfertigt. Trotzdem und umso eindringlicher stellt sich die Frage, weshalb die ungefährliche alternative Impfung mit rekombinantem S1/RBD-Antigen im ersten Pandemie-Jahr 2020 ignoriert wurde.

Leider erwähnt der „Sicherheitsbericht" auch nicht die millionenfach erlebten geringfügigen und nur wenige Tage andauernden Beeinträchtigungen wie Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, Schüttel-

frost und Unpässlichkeit, durch die viele Geimpfte arbeitsunfähig wurden.

Zu den gravierenden und bisweilen letalen Ereignissen ist auf der Webseite des RKI mit Stand vom 25.8.2021 folgendes dokumentiert: „... In diesem Sicherheitsbericht des PEI heißt es: „Das Risiko für einen schweren und auch tödlichen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion steigt mit steigendem Alter rapide an. Sehr alte Menschen sind am meisten gefährdet, an der Infektion zu versterben. In einem Kontext, in dem das SARS-CoV-2-Virus weltweit verbreitet ist, ist es wichtig, dass ältere Menschen so gut wie möglich vor einer Infektion geschützt sind. Wenn ältere Menschen oder Menschen mit schweren Vorerkrankungen und einem erhöhten Sterberisiko geimpft werden, dann wird es eine gewisse Anzahl von zufälligen Todesfällen geben, die kurz nach der Impfung auftreten, ohne aber kausal mit der Impfung assoziiert zu sein." Diese Aussage betrifft vor allem Todesfälle nach der Impfung von alten bis sehr alten Personen..." (www.rki.de). Der Geschäftsführende Direktor des Pathologischen Instituts am Universitätsklinikum Heidelberg fordert Medienberichten zufolge mehr Obduktionen bei Patienten, die zeitlich im Zusammenhang mit einer Anti-Corona-Impfung verstorben sind. Der Pathologe vermutet eine hohe Dunkelziffer von Impftoten, die nicht dokumentiert werden konnten (Quelle: www.aerzteblatt.de/nachrichten/126061/Heidelberger-Pathologe-pocht-auf-mehr-Obduktionen-von-Geimpften).

Zulassungsverfahren von weiteren Protein/Peptid-basierten Impfstoffen

Die Protein/Peptid-basierte Impfung z. B. nach dem Lübecker Konzept mit LubecaVax hat sich über Jahrzehnte bei vielen anderen Infektionskrankheiten bewährt und als gut verträglich und effektiv erwiesen. Weitere Protein/Peptid-basierte Impfstoffe werden folgen. Zwei stehen in Deutschland voraussichtlich bis zum Jahresende zur Verfügung:

1. Vakzin der amerikanischen Firma Novavax
2. Vakzin des französischen Pharmakonzerns Sanofi Pasteur MSD in Kooperation mit dem britischen Unternehmen GlaxoSmithKline

Das sogenannte „Rolling-Review-Verfahren" (Beginn der Bewertung von Daten eines Impfstoffkandidaten bevor alle erforderlichen Daten für einen Zulassungsantrag vorliegen) läuft bereits.

Es muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass es keiner Antigen-Expression im Organismus der Impflinge bedarf, da das Antigen schnell, günstig und in bester Qualität außerhalb des menschlichen Körpers produziert werden kann. Aus diesen Gründen kann auch dem Gesundheitsexperten Arnaud Bernaert (ehemaliger Chef für Globale Gesundheit und Gesundheitsfürsorge des Weltwirtschaftsforums) nicht zugestimmt werden, dass mRNA-Vakzine schneller und flexibler entwickelt werden können als alle anderen Impfstoffarten. Sicher scheint nur, dass sie den ebenfalls genbasierten Vektorvakzinen den Rang abgelaufen haben.



Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Kaden
Facharzt für Immunologie

Das Lübecker Konzept

Geimpft wird nach dem Lübecker Konzept mit dem peptidbasierten Impfstoff „LubecaVax" in der Regel dreimal: Am Tage Null, dann nach etwa 14 Tagen und noch einmal nach weiteren drei bis vier Wochen jeweils mit 15 Mikrogramm SARS-Cov-2 Spike-RBD. Die Antikörper-Konzentration wird etwa 14 Tage nach der dritten Immunisierung im Labor bestimmt. Das ist medizinisch zwingend erforderlich, um zu kontrollieren, ob sich der gewünschte Immunschutz



Foto: EUROIMMUN AG



auch entsprechend aufgebaut hat.

Über 95% der bislang geimpften Patienten zeigten bei der Kontrolluntersuchung eine hohe Konzentration von Antikörpern der Immunglobulinklasse G (IgG) gegen Corona-Spike-Protein und können damit als immun gegen das Coronavirus gelten. Immunschwache Patienten werden ein oder zweimal mit doppelter Dosis nachgeimpft – diese Patienten werden nur durch die Serumkontrolle auf Antikörper identifiziert.

Ein ganz wesentlicher Vorteil des Lübecker Impfstoffs ist die nicht erforderliche Einhaltung einer Tieftemperaturkühlkette. Der Lübecker Impfstoff „LubecaVax" kann bei Raumtemperatur verschickt werden, ist bei normaler Außentemperatur bis zu 3 Tage haltbar, sollte danach aber im Kühlschrank gelagert werden.

Um einen Impfstoff in den Verkehr zu bringen, diesen also an Dritte abzugeben oder für Dritte bereitzustellen, bedarf es einer behördlichen Zulassung, die für LubecaVax bereits angestrebt wird. In Deutschland wird den Ärzten aber eine Behandlungsfreiheit zugestanden und verfassungsrechtlich garantiert: Approbierte Mediziner dürfen ohne besondere Erlaubnis in ihrer Praxis einen Impfstoff herstellen und individuell verabreichen. Die Rechtmäßigkeit dieses Vorgehens ergibt sich aus einer Grundlagenentscheidung des Bundesverfassungsgerichts (Beschluss vom 18.03.1997 – 1 BvR 420/97). Der Mediziner darf nach geltendem Recht den von ihm hergestellten Impfstoff jedoch nicht in den Verkehr bringen.

Aus den bislang vorliegenden Daten und Berichten ist die „Lübecker Impfung" sicher und wirksam, damit voraussichtlich auch am ehesten geeignet, um - falls erforderlich - Kinder zu immunisieren. Der Impfstoff enthält keine vermehrungsfähigen Bestandteile oder genetische Informationen des Coronavirus; somit sind keine Folgeschäden zu erwarten. Das Antigen wird direkt injiziert, und der Organismus des Impflings wird nicht für die Synthese des Antigens benutzt und möglicherweise geschädigt.

Infektionsdiagnostik

Für den Nachweis einer akuten viralen Infektion ist der Direktnachweis viraler RNA über Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) mittels Abstrichproben der oberen und unteren Atemwege (nasopharyngeale und oropharyngeale Abstriche, bronchoalveoläre Lavage, Trachealsekret, Sputum) die Methode der Wahl zur sicheren (Labor) Diagnostik. Die PCR ermöglicht in der Akutphase selbst bei asymptomatischen Verläufen einen zuverlässigen Erregernachweis. Das Testergebnis wird von einem Labormediziner validiert. Eine überstandene virale Infektion wird mit einer unkomplizierten serologischen Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 aus dem Blut durchgeführt. Anhand des Antikörperprofils lassen sich Geimpfte und Genesene leicht unterscheiden.

Bis dato verlangt der Bundesgesundheitsminister von genesenen Patienten (also nach einer überstandenen Corona-Infektion) einen positiven PCR-Test – einen Direktnachweis des Virus. Liegt kein PCR-Testergebnis vor, sollen diese Genesenen mit einem zugelassenen Impfstoff nachgeimpft werden (Dr. Thomas Gebhart Mai 2021, Arbeitsnummer 5/098). Was es in diesem Zusammenhang zu bedenken gilt: Viele Menschen machen eine Corona-Infektion symptomfrei durch, ohne die Krankheit überhaupt zu bemerken. Es stellt sich die Frage, wie sollen die asymptomatischen Genesenen nach Monaten einen positiven PCR-Test vorlegen können, der das Virus direkt und nicht dessen Antikörper nachweist? Diese Impfung erscheint überflüssig und möglicherweise sogar kontraproduktiv. Denn bei einer bereits bestehenden Immunität einen wenn auch zugelassenen (aktuell meistens genbasierten) Impfstoff einzusetzen, kann man aus den oben aufgeführten Gründen medizinisch nicht nachvollziehen.

Impfungen von immunisierten Patienten

Bei bereits bestehender Corona-Immunität nach überstandener Erkrankung hat eine Impfung mit einem peptidbasierten Impfstoff aus unserer Sicht das niedrigste Gefahrenpotential und sollte als Alternative für eine zweite und dritte Impfung oder Auffrischung (sog. Booster-Impfung) auch nach genbasierten Vakzinen in Betracht gezogen werden. Das neuere Produkt von Novavax dürfte dem Lübecker Impfstoff gleichkommen. Viele Experten haben das Potential Protein/Peptid-basierter Impfungen inzwischen erkannt, und sind davon überzeugt, dass sich am Ende die Protein/Peptid-Impfstoffe durchsetzen werden.

Fazit

Alternativ zu den aktuell präferierten genbasierten Impfstoffen, bietet sich der altbewährte Protein/Peptid-basierte Impfschutz an. Jede Impfung sollte im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. „Primum non nocere" ist der elementare Grundsatz des Hippokratischen Eides, der auch bei dem Einsatz von Impfstoffen am Menschen bindend für den approbierten Mediziner sein sollte.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Kaden**
Facharzt für Immunologie
Ehem. Leitung des Labors für Transplantationsimmunologie am Nierentransplantationszentrum Berlin sowie Leitung der Präsenzlabore der Vivantes Klinika Am Urbaum und im Friedrichhain, Berlin

Hirnaneurysmen



Hochspezialisierte interdisziplinäre Behandlung und personalisierte Gefäßmedizin

Aneurysmen stellen den häufigsten Zufallsbefund (sog. inzidentelle Aneurysmen) im Rahmen einer Hirnbildgebung dar und werden im Durchschnitt bei bis zu ca. 3 % der Bevölkerung diagnostiziert. Damit ist in Deutschland von bis zu ca. zwei Millionen Hirnaneurysmaträgern auszugehen. Bei einem Aneurysma handelt es sich um eine sackförmige Ausbuchtung eines Blutgefäßes, das in unterschiedlichen Formen und Größen auftreten kann (1 mm bis 10 cm). Das Einreißen des Aneurysmas (Aneurysmaruptur) löst eine Hirnblutung aus. Schwere Ausfallserscheinungen, Koma und Tod können die Folge sein.
Beratung und Behandlung von Patienten mit inzidentellen Aneurysmen der hirnversorgenden Gefäße stellen eine komplexe interdisziplinäre Herausforderung dar. Vor allem geht es dabei um die individuelle Abwägung der jeweiligen Behandlungsrisiken gegen die Gefahren des Spontanverlaufs.

Einleitung

Unrupturierte Aneurysmen können über viele Jahre asymptomatisch bleiben und dann ohne Vorwarnung rupturieren und eine lebensbedrohliche Subarachnoidalblutung (SAB) verursachen.

Die bekanntesten Risikofaktoren für das Entstehen von Hirnaneurysmen sind Bluthochdruck, Rauchen und die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht. Auch genetisch bedingte Bindegewebserkrankungen wie die Ehlers-Danlos Krankheit und das Marfan-Syndrom oder die autosomal-dominante Form der polyzystischen Nierenkrankheit können ursächlich von Bedeutung sein.

Abhängig von der anatomischen Lage, der Größe und der Gestalt des einzelnen Aneurysmas sowie vom Einstromwinkel des Blutes in die Aussackung des Aneurysmas („Aneurysma-Dom"), besteht ein individuell sehr unterschiedliches Risiko für eine Ruptur - und in der Folge eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Kommt es zur Ruptur, versterben ca. 10 % aller Patienten an der daraus resultierenden Subarachnoidalblutung, noch bevor sie medizinisch versorgt werden konnten, und nur ca. ein Drittel aller SAB-Patienten erreicht ein gutes Langzeitoutcome. Allerdings rupturiert nur ein Bruchteil aller Hirnarterienaneurysmen - die überwiegende Mehrheit der intrakraniellen Gefäßaussackungen bleibt über viele Jahre hin vom Patienten unbemerkt und symptomfrei.

Diagnostik, Risikoabschätzung und individualisierte Aneurysmaberatung

Die Konfrontation mit der Diagnose eines Hirnaneurysmas stellt für Arzt und Patient eine erhebliche Herausforderung dar. Insbesondere das individuelle Risiko des Patienten muss realistisch eingeschätzt und gegen das prozedurale Risiko des entsprechenden präventiven neurovaskulären Eingriffs abgewogen werden. Zu diesem Zweck werden häufig Studien und Risiko-Scores, die auf großen Patientenzahlen internationaler Analysen basieren, als Entscheidungsgrundlage verwendet. Aufgrund der weltweit sehr unterschiedlichen Gefäßbiologie verschiedener Bevölkerungsgruppen sowie der durchaus heterogenen Studienqualität und mitunter unausgewogener Patientenselektion, sind diese Studien jedoch erfahrungsgemäß für den einzelnen Patienten aus einem national begrenzten Einzugsgebiet nur sehr beschränkt aussagefähig. Die 2003 im Lancet publizierte prospektive Studie „ISUIA" suggeriert, dass die Aneurysmagröße als bedeutendster Risikofaktor inzidenteller Aneurysmen zu bewerten ist und ein relevantes Rupturrisiko mit resultierender Behandlungsindikation erst oberhalb eines Aneurysmadurchmessers von 7 mm besteht. Demgegenüber stehen die Ergebnisse eigener, jüngerer Untersuchungen am Universitätsklinikum Halle/Saale an insgesamt 1094 nationalen Aneurysma-Patienten. Bei diesen Patienten waren 60 % der Aneurysmen, die eine SAB verursacht hatten, deutlich kleiner als 7 mm. Der neben den ISUIA-Ergebnissen oft standardmäßig verwendete PHASES-Score zur Risikobewertung eines Aneurysmas sagte in einer rückblickenden Auswertung nur mit einer Wahrscheinlichkeit von ungefähr 50 % die Ruptur eines Aneurysmas zutreffend voraus.

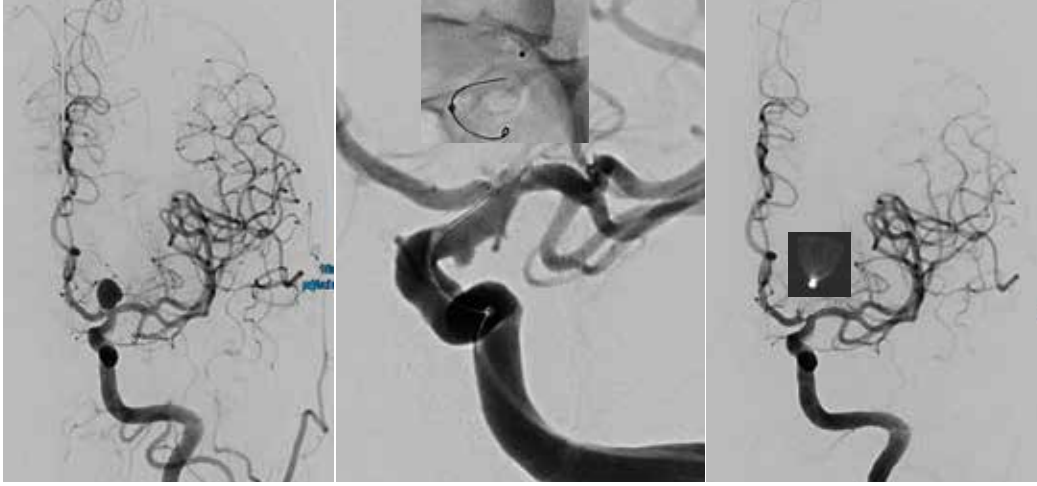
Um jedem Patienten eine optimale, möglichst realistische Einschätzung seines persönlichen Risikos und damit eine gute Handlungsempfehlung geben zu können, wurde mit dem Neurovaskulären Zentrum des Universitätsklinikums Halle/Saale ein patientengerechtes Angebot geschaffen, welches



Dr. med. habil. Stefan Schob



Prof. Dr. med. Martin Skalej



Linkes Bild: Angiografisches Bild eines 8 mm durchmessenden Aneurysmas des linksseitigen Karotis-T, das aufgrund der Größe, der Lokalisation und der Form als rupturgefährdet und damit behandlungsbedürftig zu betrachten ist.
Mittleres Bild: Implantation eines Contour-Devices zur schonenden Aneurysmatherapie. Das Contour ist ein engmaschiges, korbartiges Nitinolgeflecht (Vergrößerungsausschnitt im Bild), das über die Leistenarterie mittels Mikrokatheter in das Hirnaneurysma implantiert werden kann und unverzüglich den Blutstrom ins Aneurysma reduziert. Innerhalb von wenigen Monaten wächst eine neue Gefäßwand über das Contour und schneidet damit das Aneurysma von der Zirkulation ab.
Rechtes Bild: Kontrollangiografie 3 Monate nach Implantation, das Contour (Darstellung des Implantats im Angio-CT) hat zum Aneurysmaverschluss geführt, die benachbarten Hirngefäße bleiben unbeeinträchtigt.

über die modernsten diagnostischen Technologien und eine breite Erfahrung im Bereich der neurochirurgisch-operativen wie auch der neuroradiologisch-minimalinvasiven Aneurysmabehandlung verfügt. Bestandteil der interdisziplinären Versorgung und Beratung ist neben der multimodalen Bildgebung, einschließlich der Magnetresonanztomographie (MRT)-Angiografie im Hochfeldmagnetresonanztomographen und der digitalen Subtraktionsangiografie an einer 2-Ebenen-Anlage der neusten Generation auch die Magnetresonanztomographie-basierte Gefäßwandbildgebung. Dieses noch junge Verfahren erfordert neben einem technisch hochwertigen MRT-Scanner spezielle Untersuchungssequenzen, die das Signal des Blutes unterdrücken und so mikroskopisch kleine Entzündungsprozesse in der Aneurysmawand sichtbar machen können. Basierend auf den Ergebnissen der umfassenden Bildgebung und der individuellen medizinischen Vorgeschichte des Patienten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, die eine gerinnungsmodulierende Medikation erfordern) wird nun das individuelle Risikoprofil des Aneurysmapatienten erstellt und anschließend im persönlichen Gespräch thematisiert.

Die präventive Versorgung des inzidentellen Aneurysmas – interdisziplinäre personalisierte Hirngefäßmedizin

In der interdisziplinären Hirngefäßkonferenz wird von einem Team aus erfahrenen Neurochirurgen, Neurologen und Neuroradiologen jeder Patientenfall individuell bewertet und die geeignetste Therapiestrategie im Konsensverfahren festgelegt. Wurde dabei beispielsweise das Aneurysma eines Patienten als nicht rupturgefährdet eingeschätzt, erfolgen die Optimierung des Risikoprofils des Patienten mit konservativen Maßnahmen, wie zum Beispiel der Blutdruckoptimierung und regelmäßigen Verlaufsbildgebungen, um frühzeitig eine potentiell gefährliche Veränderung des Aneurysmas detektieren zu können. Wird ein Aneurysma hingegen als relevant rupturgefährdet eingestuft, wird aus den offen-neurochirurgischen und minimalinvasiv-katheterbasierten Behandlungsmethoden jene ausgewählt, die bei geringstem Risiko einen vollständigen und dauerhaften Aneurysmaverschluss verspricht und das optimale Risiko-Nutzen-Verhältnis aufweist. Neben der offenen neurochirurgischen Clip-Ligatur, die als moderne Aneu-



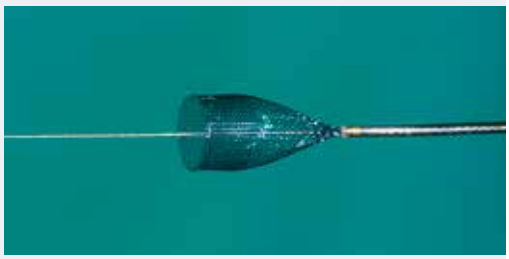
Prof. Dr. Dr. med. Walter Alexander Wohlgemuth



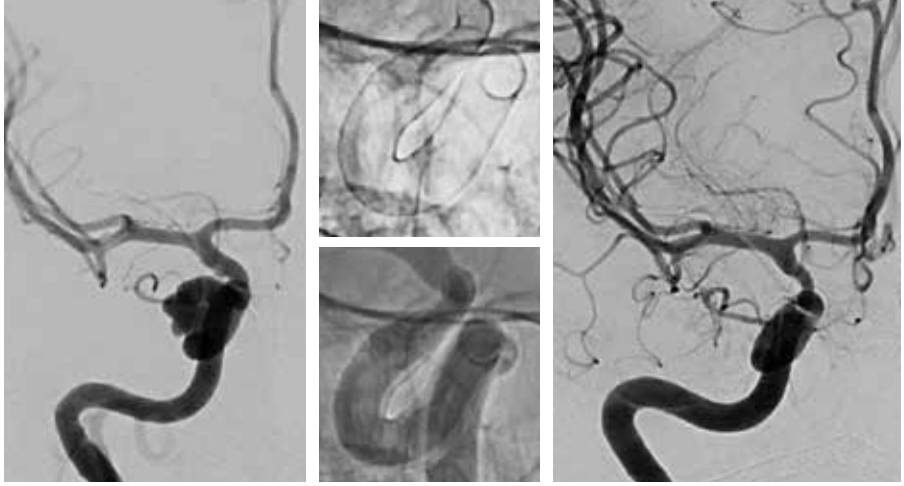
Prof. Dr. med. Julian Prell



Mit seiner einzigartigen Trichterform und einem dicht gewobenen Drahtgeflecht aus Nitinol verschließt das Contour-Device (intra-sakkulärer Flow-Diverter) den Aneurysmahals. Aufgrund des optimierten Designs benötigt der Arzt nur wenige Messungen für die Auswahl der richtigen Größe des Implantats und das Aneurysma kann mit nur wenigen Arbeitsschritten minimalinvasiv behandelt werden.



Der selbst-expandierende Stent besteht aus insgesamt 48 dicht gewobenen Nitinoldrähten und wird im Trägergefäß unmittelbar vor dem Aneurysma platziert. Das Drahtgeflecht erzielt einen sehr guten Flussteilungseffekt und kann durch die kleinsten Applikationskatheter minimalinvasiv eingesetzt werden. SILK Vista ist für die optimale Positionierung vollständig röntgensichtbar konstruiert und adaptiert die Gefäßwand.



Linkes Bild: Angiografisches Bild eines komplexen, multilobulierten Aneurysmas mit drei weiteren assoziierten Aneurysmen der rechten Arteria carotis interna im kavernosalen bis supraophthalmischen Segment.
Mittleres Bild oben: Überlagerungsfreies Röntgenbild des implantierten blutflussmodulierenden Flow-Diverter Stents (SILK Vista, Fa. BALT).
Mittleres Bild unten: Angiografisches Füllungsbild zum Röntgenbild – das Aneurysma ist nach 4 Monaten bereits verschlossen.
Rechtes Bild: Kontrollangiografie des behandelten Gefäßes; das Aneurysma ist verschlossen, die rechte A. carotis interna vollständig rekonstruiert.

rysmachirurgie weiterhin besonders bei Aneurysmen der Teilungsstelle der mittleren Hirnarterie Anwendung findet, spielen seit der Einführung der ablösbaren Coils in den 1990er Jahren die katheterbasierten Interventionen eine gleichwertige und zunehmend wichtigere Rolle in der Aneurysmatherapie. Das Behandlungskonzept wird dem Patienten anschließend vom interdisziplinären neurovaskulären Team vorgestellt. Nach ausreichender Bedenkzeit und organisatorischer Vorbereitung des Eingriffs wird dieser dann entsprechend der Konsensentscheidung entweder neurochirurgisch oder minimalinvasiv neuroradiologisch in unserem Zentrum durchgeführt.

Allerdings ist nicht jedes Hirnarterienaneurysma ein inzidentelles Aneurysma. Nach wie vor fallen die meisten Patienten leider erst mit der potentiell lebensbedrohlichen Subarachnoidalblutung klinisch auf. An unserem neurovaskulären Zentrum besteht an sieben Tagen die Woche rund um die Uhr die Möglichkeit, auch extrem kurzfristig im interdisziplinären Konsens abgestimmte Therapieentscheidungen fällen zu können. So kann jeder Patient mit dieser gefährlichen Erkrankung schnellstmöglich optimal betreut werden. Die regelmäßige, vertrauensvolle Zusammenarbeit im interdisziplinären Team sorgt in jeder Situation für die erforderliche Sicherheit und Routine.

Minimalinvasive Therapieerfolge

In den letzten zwei Monaten konnten mehrere hochkomplexe Fälle durch die Implantation eines neuartigen intra-aneurysmalen Flussdisruptors (Contour-Device, Fa. Cerus Endovascular) erfolgreich und komplikationslos ohne offene Hirnoperation über die Oberschenkelarterie behandelt werden. Solche Spezialfälle betreffen beispielsweise Patienten mit ungünstiger Aneurysmakonfiguration an einer Hirngefäßteilungsstelle, die zusätzlich wegen einer Herzrhythmusstörung mit oralen Antikoagulanzien behandelt werden müssen und daher ein hohes kombiniertes Blutungs- und Behandlungsrisiko aufweisen.

Diese neuartigen Implantate reduzieren unverzüglich den Druck innerhalb des Aneurysmas, ohne jedoch die Durchblutung anderer Hirngefäße zu beeinträchtigen und bilden die Voraussetzung für die Neubildung einer gesunden Gefäßwand über dem nun verschlossenen Aneurysmahals. Im Durchschnitt dauert der Heilungsprozess durch das Entstehen einer neuen Gefäßwand über dem Implantat 6-12 Monate, das Blutungsrisiko wird jedoch sofort mit dem Eingriff reduziert.

Neben den innovativen intra-aneurysmalen Implantaten und klassischen Coils zum Aneurysmaverschluss wird auch die neueste Generation blutflussmodulierender Stents für die minimalinvasive endovaskuläre Behandlung genutzt. Beispielsweise gelang innerhalb eines 60-minütigen Eingriffs durch die Implantation eines einzelnen Flow-Diverter Stents (SILK Vista, *Fa. BALT*) die erfolgreiche Behandlung einer Patientin, die an vier, jeweils über 7 mm großen, rupturgefährdeten Aneurysmen an der rechten vorderen Hirnschlagader erkrankt war.

Parallel zu den neueren, minimalinvasiven Methoden wird an unserem Neurovaskulären Zentrum auch die lang etablierte, mikrochirurgische Clip-Ligatur weiter zur Behandlung der Aneurysmata angeboten und erfolgreich eingesetzt.

Bei allen Erfolgen und stetigen Neuerungen auf dem Gebiet der endovaskulären Therapie verbleiben dennoch Konstellationen, bei denen die offene, operative Behandlung mittels Clip-Ligatur das beste Risiko-/Nutzen-Verhältnis für den Patienten aufweist. Die ständige Verfügbarkeit (24/7), Spezialisten mit einem hohen Maß an Erfahrung und besonderer Expertise sowie die enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit bis in die OP-Planung hinein sorgen auch hier für eine maximale Patientensicherheit.

Fazit

Wegen des breiten Einsatzes und der Sensitivität bildgebender Verfahren werden unrupturierte asymptomatische Aneurysmen der hirnversorgenden Gefäße zunehmend häufiger entdeckt.

Mit dem therapeutischen Ziel einer optimalen individuellen Risikobewertung, Beratung und Behandlung, sollten betroffene Patienten grundsätzlich an ein spezialisiertes Zentrum mit einem interdisziplinären Behandlungsangebot überwiesen werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. Dr. med. Walter Alexander Wohlgemuth**
Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie
Direktor der Klinik

■ **Dr. med. habil. Stefan Schob**
Oberarzt Radiologie und Neuroradiologie

■ **Prof. Dr. med. Martin Skalej**
Leitung Neuroradiologie und stellv. Direktor der Klinik

■ **Prof. Dr. med. Julian Prell**
Oberarzt Neurochirurgie

Universitätsklinikum Halle (Saale)
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
www.medizin.uni-halle.de

■ **Weitere Informationen:**

BALT GERMANY GmbH
Willstätterstraße 13
40549 Düsseldorf
www.germany.baltgroup.com

Oralchirurgische Eingriffe bei Patienten mit Hämophilie A und B

Seltene Erkrankungen erfordern eine interdisziplinäre Kooperation von spezialisierten Ärzten mit besonderer Expertise und Behandlungszentren, die auch aufgrund der räumlichen Nähe eine optimale Zusammenarbeit gewährleisten können. Diese besondere Behandlungsoption für Patienten mit einer schweren Blutungsneigung wird nur in wenigen Universitätskliniken angeboten. Mit modernen oralchirurgischen Operationstechniken und individualisiertem hämostaseologischem Therapiemanagement kann auch bei Patienten mit einer Hämophilie eine sichere Operation mit nur sehr geringem Blutungsrisiko durchgeführt werden.



Intraoperatives Einbringen eines Kollagenkegels nach Osteotomie eines unteren Weisheitszahnes als lokal hämostyptische Maßnahme.



Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg,
Direktor
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn



Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Franz-Josef Kramer
Direktor
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Bonn

Einleitung

Die Hämophilie ist eine der ältesten vererbbaren Blutungsleiden des Menschen. Betroffene Patienten bluten nach scheinbar banalen Verletzungen oder entwickeln aufgrund von wiederkehrenden Blutungen - insbesondere in Gelenke - früh einen Gelenkschaden und sind dadurch sehr in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Über Jahrzehnte hinweg wurden Operationen an Hämophilen strengstens vermieden und nur im äußersten Notfall durchgeführt. Noch bis in die 1950er-Jahre lag die Sterblichkeit hämophiler Patienten nach einer Operation bei über 60 Prozent. In den 1950er-Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A (Faktor-VIII Mangel) und B (Faktor-IX Mangel) durch Biggs sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9 durch Gitschier. Mit der Entwicklung moderner, lagerbarer und schnell zu applizierender Gerinnungskonzentrate und der Einführung des sogenannten Home Treatments in den USA bzw. der ärztlich kontrollierten Heim-Selbstbehandlung für Hämophile in Deutschland durch Egli und Brackmann in den 1970er-Jahren gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen – bei gleichzeitiger Steigerung der Effizienz.

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.

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.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

In Deutschland sind ca. 6.000 Patienten von einer Hämophilie A oder B betroffen. Auch diese Patienten benötigen nicht selten eine zahnmedizinische oder auch eine fachärztliche Behandlung durch einen Mediziner für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Jede invasive Behandlung im Mundraum eines Hämophilie-Patienten ist mit einem ausgeprägten Blutungsrisiko verbunden, das für den Chirurgen einen nicht kalkulierbaren Operationsverlauf und oftmals – insbesondere im niedergelassenen Bereich - eine besondere Herausforderung bedeuten kann. Bei Hämophilie-Patienten sollte jeder oralchirurgische Eingriff von einem speziell geschulten Facharzt (Hämostaseologen) begleitet werden.

Da zahnärztliche und oralchirurgische Eingriffe mit einem hohen Risiko für starke Blutungen einhergehen, wurden bis in die 1970er-Jahre bei hämophilen Patienten nur lebensnotwendige Operationen durchgeführt (Hardisty und Ingram 1965) und eine Behandlung möglichst vermieden. Ein Eingriff beim Zahnarzt war für Patienten mit Blutgerinnungsstörungen noch bis in die jüngere Vergangenheit mit großen Ängsten vor unkontrollierbaren und bisweilen lebensbedrohlichen Blutungen (Naveen et al. 2010) verbunden. Da hierdurch fast alle zahnärztlichen Behandlungen auf ein Minimum reduziert wurden, war der Zahn- und Parodontalstatus der Hämophilen seinerzeit entsprechend schlecht. Aufgrund der verbesserten Versorgung von Hämophilie-Patienten mit Faktorkonzentraten und gerinnungsfördernden Substanzen konnte ab den 1980er-Jahren eine prophylaktische und therapeutische Versorgung gewährleistet werden und somit verbesserte sich auch der Zahnstatus von vielen Hämophilie-Patienten. Dennoch ist die zahnärztliche Versorgung Hämophiler bis heute nicht optimal.

Trotz existenter Leitlinien zur Behandlung hämophiler Patienten (Brewer und Correa 2006), welche die enge Zusammenarbeit mit einem hämostaseologischen Zentrum insbesondere wegen der Einstellung mit Faktorkonzentraten und der Behandlung mit lokal blutstillenden Medikamenten empfehlen, ist die Behandlung von Blutern in Kieferchirurgischen-Zentren oder beim niedergelassenen Zahnarzt häufig nicht zufriedenstellend organisiert.

Optimiert werden kann diese Therapie nur durch eine enge Zusammenarbeit von Zahnärzten bzw. Oralchirurgen mit einem hämostaseologischen Zentrum, so dass der Patient entsprechend mit Faktorkonzentraten und Antifibrinolytika eingestellt werden kann, um eine annähernd normale Gerinnungsfunktion zu erreichen.

Noch im letzten Jahrhundert – vor der Entwicklung der lebensrettenden Faktorkonzentrate – gab es für diese Patienten keine Therapieoption. Eine schwere Blutung eines Hämophilie-Patienten kann nur durch Gabe von speziellen Gerinnungsfaktoren kontrolliert werden. Ist diese Therapie nicht rechtzeitig erfolgt, kann es zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Zur Vermeidung dieser folgenschweren Komplikationen verordnet der behandelnde Hämostaseologe sog. „Gerinnungsfaktoren". Nach den zuerst verabreichten plasmatischen Präparaten stehen heute auch gut verträgliche rekombinante Faktorkonzentrate für die Behandlung der betroffenen Patienten zur Verfügung.

Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den sog. „Faktor-Non-Replacement-Therapien" zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte, sogenannte EHL-Faktorprodukte (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz von diesen modernen Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann dank höherer Faktor-Through-Level (Faktor-Talspiegel) noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden. Bei einem Teil der Patienten kann zudem die wöchentliche Injektionsfrequenz und/oder die Injektionsfrequenz nach operativen Eingriffen reduziert werden.

Inzwischen gibt es hierzu einige wissenschaftliche Publikationen über größere Patientenkohorten im orthopädischen, urologischen, allgemein- und viszeralchirurgischen, aber auch vor allem im oralchirurgischen Bereich die zeigen, dass bei enger interdisziplinärer Zusammenarbeit von Hämostaseologen und Operateur Hämophilie-Patienten heutzutage eine mit gesunden Patienten vergleichbare Komplikationsrate bei operativen Eingriffen zeigen und keine erhöhte Blutungsrate mehr aufweisen.

Wissenschaftliche Studien

Eine wissenschaftliche Publikation aus dem Jahre 2015 „No increased bleeding risk for oral surgery in patients with severe congenital bleeding disorders due to intense perioperative management" (G. Goldmann, C. Behrens, N. Marquardt, R. Reich, J. Oldenburg, M. Wenghoefer; Oral Maxillofac Surg. 2015 Jun;19(2):195-200.) untersuchte bei 59 hämophilen

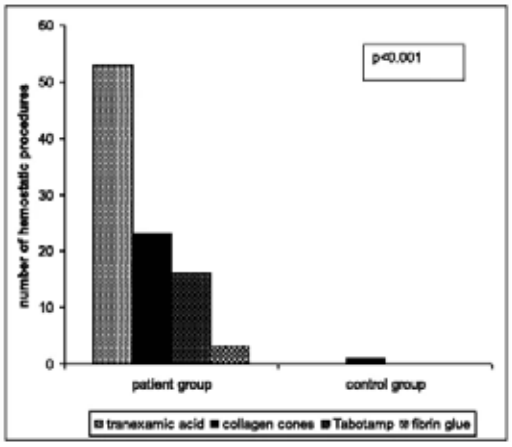


Abb. 1: Applikation lokaler Hämostatika nach dentoalveolären Operationen in der Gruppe der Patienten mit angeborenen Blutungsstörungen (Patientengruppe) und in der Kontrollgruppe (n = 69)

Patienten aus dem Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Bonn (Leitung: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg) die zwischen 1992 und 2010 oralchirurgische Eingriffe an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Bonn (Direktor Prof. Dr. Dr. med. Franz-Josef Kramer) erhalten hatten u.a. das Blutungsrisiko im Vergleich zu einer Gruppe nicht hämophiler Patienten.

Die Vergleichsgruppe (Matched-Pair-Gruppe) der Patienten ohne Hämophilie entsprach dabei im Alter, Geschlecht und Art des operativen Eingriffs der Gruppe der Hämophiliepatienten.

Innerhalb der beiden Gruppen wurden verschiedene Parameter wie OP-Dauer, perioperative Komplikationen, lokale Blutstillung, Bluttransfusion, Nahtmaterial, Narkoseart, Morbidität und Mortalität, und Dauer des Krankenhausaufenthaltes verglichen.

Die verschiedenen OP-Methoden (Extraktion, Osteotomie, Wurzelspitzenresektion) wurden entsprechend der Schwere des Eingriffs (Häufigkeit der Nachblutungen, Wundinfektionen, Abszessbildung und andere Komplikationen) in eine Rangfolge gebracht. Hierbei wurde festgelegt, dass die Wurzelspitzenresektion die höchste Priorität einnahm. Ein geringfügig höheres Risiko für Komplikationen hat die Osteotomie, und zuletzt die Extraktion als dem Eingriff mit dem geringsten Risiko für eine Blutung oder eine andere Komplikation. Die Patienten wurden entsprechend des OP-Risikos in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Sonstiges:

OP-Dauer:

Die Dauer der OP wurde als die Zeit definiert, die vom Schnitt bis zur Naht gebraucht wurde. Die Operationen dauerten in der Gruppe der Hämophilen mit im Mittel 53,6 Minuten 16 % länger als in der Kontrollgruppe (Mittel 45,4 Minuten). Dies gilt besonders dem Umstand geschuldet, dass bei dento-alveolären Eingriffen bei Hämophilen besonders schonend und vorsichtig vorgegangen werden muss um unnötige Blutungen zu vermeiden.

Dauer des Krankenhausaufenthaltes:

Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Liegezeit von beiden Gruppen, die durchschnittlich in der Gruppe der Patienten mit Hämophilie 4,4 Tage und in



Dr. med.
Georg Goldmann



Dr. med. Dr. med. dent.
Valentin Wiedemeyer

der Kontrollgruppe 3,1 Tage betrug. Die Begründung hierfür waren im postoperativen Verlauf notwendige Gerinnungsanalysen und eine intensivierte bzw. verlängerte klinische Überwachung der Wundverhältnisse.

Ergebnisse

Bezüglich dem verwendeten Nahtmaterial wurden in beiden Gruppen nicht-resorbierbares und resorbierbares Nahtmaterial in ähnlicher Relation verwendet. Bei einem Großteil der Patienten beider Kollektive wurde resorbierbares Nahtmaterial verwendet (75 % der Hämophilen, 87,0 % der Patienten in der Kontrollgruppe).

Lokal blutstillende Medikamente wurden in der Gruppe der hämophilen Patienten signifikant mehr eingesetzt (Abb. 1). Von den 69 Hämophilen erhielten 33,3 % Kollagen-Flies oder -Kegel, 4,3 % Fibrinkleber, 76,8 % Tranexamsäure und 23,2 % Cellulosehaltige Hämostyptika.

Daneben sollte auch ein spezieller Schwerpunkt in der Anwendung moderner Operations- bzw. Behandlungstechniken im oralchirurgischen Bereich liegen. Um das Blutungs- und Komplikationsrisiko so gering wie möglich zu halten, gibt es heute die Möglichkeit, neben den systemisch wirksamen Gerinnungsfaktoren auch seitens des operativen Teams das Komplikationsrisiko zu minimieren. Durch wenig invasive OP-Techniken unter Schonung der beteiligten Gewebe und Einlage lokal blutstillender Stoffe wie Kollagenkegel oder Oxycellulose, lässt sich das Risiko einer Blutungskomplikation deutlich mindern. Mit der adjuvanten systemischen Gabe von Tranexamsäure lassen sich trotz aller Vorsichtsmaßnahmen auftretende, stärkere intraoperative Blutungen zumeist gut kontrollieren. Vor und nach der Operation ist eine intensivierte Wundkontrolle, als auch das Monitoring der Gerinnungsparameter und die Versorgung mit Faktorkonzentraten durch das Hämophiliezentrum bzw. den Hämostaseologen notwendig.

Die Betreuung der Patienten sollte dabei nicht nur vor und während des stationären Aufenthaltes, sondern auch nach Entlassung (sowohl durch die oralchirurgischen Spezialisten als auch durch das Hämophiliezentrum) fachkompetent und interdisziplinär fortgeführt werden. Gerade diese individuelle „rund-um-Betreuung" garantiert einen hohen Versorgungsstandard, der Vertrauen beim Patienten schafft und gewährleistet, dass Komplikationen gar nicht erst auftreten oder gegebenenfalls minimiert werden. Auch im Falle einer bislang nicht erkannten hämorrhagischen Diathese, welche im Rahmen eines Eingriffs erstmalig apparent wird, kann an einem spezialisierten Zentrum schnell reagiert und zielgerichtet therapiert werden.

Durch die enge Zusammenarbeit von Hämostaseologen und Spezialisten für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie ist es heute möglich, an einem interdisziplinären Zentrum wie dem Universitätsklinikum Bonn das volle operative Spektrum der MKG- Chirurgie bei hoher Patientensicherheit anbieten zu können. So ist es beispielsweise möglich, neben oralchirurgischen Eingriffen auch komplexe Behandlungen von Fehlbildungen oder Tumorerkrankungen sowie Eingriffe der plastisch- rekonstruktiven Chirurgie oder Operationen am Kiefergelenk bei hämophilen Patienten durchzuführen. Auch Notfallversorgungen (z. B. Traumata oder ein infektiöses Geschehen) können aufgrund der Infrastruktur eines universitär-wissenschaftlichen Zentrums risikoarm durchgeführt werden. Ein wichtiger Schwerpunkt der MKG-Chirurgie am Universitätsklinikum Bonn liegt in der Behandlung von Kieferfehlstellungen, welche häufig zu einem unharmonischen Gesichtsprofil und zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Kauorgans führen. Hierbei handelt es sich in der Regel um elektive Eingriffe, bei denen immer eine strenge Nutzen- Risiko- Abwägung erfolgen sollte. Bei diesen komplexen Eingriffen ist es nötig, die Kiefer zunächst mittels Osteotomie zu mobilisieren, um sie anschließend nach Verlagerung in einer zuvor festgelegten Position wieder zu fixieren. Der positive Effekt der Behandlung auf Kaufunktion, Gesichtsästhetik und Lebensqualität der Patienten, muss in die Nutzen-Risiko - Bewertung mit einbezogen werden. Selbst diese anspruchsvollen Eingriffe können heutzutage an einem entsprechenden Zentrum durch interdisziplinäre Zusammenarbeit bei Hämophiliepatienten risikoarm durchgeführt werden.

Fazit

Für die oralchirurgische Behandlung von Hämophiliepatienten stehen unterschiedliche operative Therapieoptionen zur Verfügung. Wichtig ist bei jeder Intervention eine individuell angepasste Behandlungsstrategie durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team aus Oralchirurgen und Hämostaselogen.

Informationen

■ **Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg**
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Direktor Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Franz-Josef Kramer
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Bonn
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Hämophilie-Zentrum
Universitätsklinikum Bonn
Oberarzt Dr. med. Dr. med. dent. Valentin Wiedemeyer
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Bonn

Anzeige

Hämophilie ist eine seltene, genetisch bedingte und angeborene Blutgerinnungsstörung, die auf einem Mangel an Gerinnungsfaktoren beruht. Schätzungen zufolge ist einer von 10.000 Menschen an Hämophilie erkrankt, weltweit sind 450.000 Patienten von einer schweren Hämophilie betroffen. Novo Nordisk unterstützt Betroffene bei der Bewältigung von Hämophilie, Wachstumsstörungen, Adipositas und anderen schwerwiegenden chronischen Erkrankungen. Novo Nordisk beschäftigt derzeit rund 43.200 Menschen in 79 Ländern. Die Produkte des Unternehmens mit Hauptsitz in Dänemark werden in über 170 Ländern zur Verfügung gestellt.

www.novonordisk.de

HaemAcademy: Fortbildungsangebote für Physiotherapeuten

HaemActive: Bewegungstherapie online für den Hämophilie-Patienten

www.haemCare.de

www.changinghaemophilia.com



Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion



*Ferti*PROTEKT Netzwerk e.V. – Aktueller Stand

Die Ovarfunktion nach einer onkologischen Therapie kann nicht immer zuverlässig prognostiziert werden. Wichtig ist eine individuelle Risikoberatung, welche die Patientin bzw. das Paar in die Lage versetzt, selbständig über den Wunsch bzw. die Notwendigkeit einer fertilitätsprotektiven Maßnahme zu entscheiden.

Indikationen zur Fertilitätsprotektion

Die Basis einer jeden Beratung zur Fertilitätsprotektion bildet die Antwort auf die Frage, ob und wie ausgeprägt die geplante Therapie (Operation, meist aber vor allem Chemo- und/oder Strahlentherapie) zu einer persistierenden Beeinträchtigung der ovariellen Reserve führen kann. Aus verschiedenen Gründen gestaltet sich diese Beratung oftmals schwierig:

a) als Outcome-Parameter vieler Studien zum gonadotoxischen Effekt einer Chemotherapie wird die sogenannte Amenorrhoe-Rate angegeben. Mittlerweile ist aber bekannt, dass der sensibelste Parameter zur Einschätzung der ovariellen Reserve das Anti-Müller-Hormon (AMH) darstellt, welches von den frühen antralen Follikeln gebildet wird und histologisch auch mit der Primordialfollikeldichte korreliert. Eine durch die Therapie beeinträchtigte Ovarfunktion bedeutet nicht automatisch eine Zyklusstörung bis zur Amenorrhoe. Wenn eine Patientin nach der Therapie zwar noch blutet, aber ein deutlicher AMH-Abfall vorliegt, kann das relevant sein, da die Frau dann als fertil gilt, aber dennoch nicht mehr die altersabhängig zu erwartende reproduktive Lebensphase zur Verfügung steht. Das mindert ebenfalls die Chancen zur Erfüllung des späteren Kinderwunsches, da zum Beispiel wegen der mitunter mehrjährigen adjuvanten Therapie (z. B. beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom) noch viel Zeit bis zu einer möglichen Schwangerschaft vergeht, in der die Ovarien ihre Funktion aufrechterhalten müssen. Daten zu AMH-Verläufen nach den verschiedenen Chemotherapien liegen momentan nur eingeschränkt vor. Im Gegensatz zum physiologischen Altern kann das AMH posttherapeutisch wieder ansteigen, so dass eine abschließende Bewertung der Ovarfunktion mitunter eines längeren Follow-ups von mindestens einem Jahr (teilweise auch 2-3 Jahre) nach Ende der Chemotherapie bedarf.

b) Von den einzelnen Chemotherapeutika sind unterschiedlich ausgeprägte gonadotoxische Effekte bekannt, die hinsichtlich der Amenorrhoe-Rate zu einem Ranking in hohes, mittleres und niedriges Risiko geführt haben. Allerdings wird die Beurteilung des Effektes dadurch erschwert, dass spezifische Untersuchungen zum AMH nur begrenzt vorliegen, die kumulativen Dosierungen der Medikamente sich unterscheiden und außerdem meist kombinierte Chemotherapien erfolgen, was zu Summationseffekten der Gonadotoxizität führen kann. Außerdem werden stetig neue Therapeutika entwickelt, deren Ovartoxizität bisher nicht bekannt ist bzw. von denen evtl. eine teratogene Wirkung ausgehen könnte, so dass darunter keine Konzeption erfolgen sollte, was die Zeit bis zu einer möglichen Schwangerschaft zusätzlich prolongiert.

c) Die Auswirkungen auf die Ovarfunktion werden weiterhin wesentlich vom Alter der Patientin und der Ovarreserve vor der Therapie bestimmt. Je jünger eine Patientin zum Zeitpunkt der Behandlung ist und je höher ihr prätherapeutischer AMH-Wert liegt, desto geringer ist das Risiko einer Schädigung der Gonaden. In Analogie zur Chemotherapie sinkt mit dem Alter auch die kumulative Strahlendosis, die zu einer irreversiblen Beeinträchtigung der Ovarreserve führt.

Möglichkeiten zur Fertilitätsprotektion

Nachfolgend werden die fertilitätsprotektiven Maßnahmen dargestellt, über deren singuläre oder auch kombinierte Anwendung individuell und in Abstimmung mit der Patientin entschieden werden muss.

Transposition der Ovarien

Die Transposition der Ovarien stellt eine Option für Patientinnen dar, bei denen alleinig eine Bestrahlung des kleinen Beckens oder die Kombination mit einer nicht relevant gonadotoxischen Chemotherapie geplant ist. Ziel der Verlagerung der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld ist der Schutz der DNA vor den ionisierenden Strahlen. Hinsichtlich der Strahlensensitivität humaner Oozyten zeigte sich eine irreversible Schädigung der Hälfte aller Oozyten bereits bei < 2 Gy. In einem Review wurde nach Transposition über eine „erhaltene Ovarfunktion" in ca. 70 % berichtet.

Zu berücksichtigen ist, dass die Transposition der Ovarien nicht das Problem des ggf. im Bestrahlungsfeld liegenden Uterus löst, welche zu einer irreversiblen Endometriumatrophie führen kann, die – auch bei noch vorhandener Ovarfunktion – zur Sterilitätsproblematik beiträgt.



Prof. Dr. med. Frank Nawroth



Prof. Dr. med. Ariane Germeyer

GnRH-Agonisten (GnRHa)

Gonadotropin-Releasing-Hormone Agonisten (GnRHa) führen zu einer hypophysären Down-Regulation und ovariellen Funktionsruhe, wel-

che die Sensitivität der Ovarien gegenüber Zytostatika reduzieren soll. Allerdings erfolgt die Aktivierung der Primordialfollikel Gonadotropin-unabhängig, so dass Zweifel an diesem Wirkungsmechanismus bestehen. Möglicherweise beruht der Effekt auf einer reduzierten Durchblutung der Ovarien unter einem GnRHa, welche die Konzentration der Chemotherapeutika an den Ovarien senkt. Eine spezifische molekulare Erklärung für die effektive Wirkung der GnRHa zur Fertilitätsprotektion existiert momentan nicht.

Mittlerweile liegen zahlreiche Studien als Basis mehrerer Meta-Analysen der letzten Jahre vor. Nachteile mancher Studien sind die heterogenen Kollektive und die suboptimalen Outcome-Parameter Amenorrhoe-Rate oder FSH-Wert anstelle der Messung von AMH im Serum prätherapeutisch sowie nach einem ausreichend langen Follow up nach Therapieende.

Die Hypothese, dass die Anwendung von GnRHa bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren die Ansprechbarkeit der Tumorzellen für eine Chemotherapie beeinträchtigt, konnte nicht bestätigt werden.

Seit 2014 zeigten verschiedene Arbeiten nach der parallelen Chemotherapie/GnRHa-Gabe eine signifikant niedrigere Rate für das Auftreten einer prämaturen Ovarialinsuffizienz (premature ovarian insufficiency, POI). Zwei Meta-Analysen konnten keinen Effekt auf die untersuchten klinischen und Laborparameter nachweisen. 2 prospektiv-randomisierte Studien sowie 2 Meta-Analysen zeigten in der GnRHa-Gruppe neben dem o.g. positiven Einfluss auf die POI-Rate auch eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate.

Aufgrund der genannten Studien hat sich bereits 2018 die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO e.V.) entschlossen, GnRHa zur Fertilitätsprotektion Hormonrezeptor-unabhängig zu empfehlen.

Ein Kritikpunkt an den Studien ist der kurze Nachbeobachtungszeitraum und die sich daraus ergebende Frage, ob ein fertilitätsprotektiver Effekt der GnRHa über mehrere Jahre nachweisbar ist. Untersuchungen zur Langfristigkeit eines protektiven Effektes der GnRHa zeigten widersprüchliche Ergebnisse, so dass hinsichtlich dieser Frage weiterer Klärungsbedarf besteht.

Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Eizellen

Eine weitere Option ist die ovarielle Stimulation und transvaginale Follikelpunktion. Die gewonnenen Eizellen können anschließend unfertilisiert oder – bei einem festen Partner – fertilisiert (durch In-Vitro-Fertilisation/IVF) kryokonserviert werden. Allerdings besteht häufig auch in festen Partnerschaften trotzdem der Wunsch unfertilisiert oder zumindest gesplittet sowohl unfertilisiert als auch fertilisiert einzufrieren.



Die Stimulation mit Gonadotropinen ist indiziert bei Frauen, die nicht auf eine Behandlung mit Clomifen ansprechen sowie im Rahmen der assistierten Reproduktionstherapie zur kontrollierten ovariellen Überstimulation.
Die Gonadotropine werden subkutan verabreicht.
Die Stimulationstherapie mit Gonadotropinen sollte nur durch Spezialisten mit besonderer Expertise erfolgen.

Für die späteren Schwangerschaftschancen ist neben dem Alter zum Zeitpunkt der Stimulation auch die Zahl der kryokonservierten Eizellen entscheidend. Mit dem Alter steigt die Aneuploidierate der Eizellen, wodurch die spätere Schwangerschaftsrate sinkt und die Abortrate zunimmt. Betrachtet man zum Beispiel die Aneuploidierate von Embryonen bei Frauen im 30. Lebensjahr, beträgt diese etwa 20 -25 %, im 40. Lebensjahr bereits etwa 60 %.

Bewertet man die kumulative Lebendgeburtenrate bei Verwendung von Eizellen, die sowohl aus medizinischen als auch aus nicht-medizinischen Indikationen eingefroren wurden hinsichtlich des Alters bei der Kryokonservierung, liegt diese in der Altersgruppe ≤ 35 Jahre bei 10 Eizellen bei 60,5 %, in der Altersgruppe ≥ 36 Jahre aber nur noch bei 29,7 %. Empfohlen wurde daher die Kryokonservierung von wenigstens 8-10 Metaphase II-Oozyten bzw. in der Altersgruppe > 36 Jahre eine individuelle Festlegung dieser Zellzahl, wenn evtl. ausreichend Zeit für wiederholte Stimulationen/Eizellentnahmen vorhanden ist.

Unter Berücksichtigung des Alters sowie einer Einschätzung der zu erwartenden ovariellen Reaktion auf der Basis des AMH-Wertes muss daher der Nutzen dieser protektiven Option überlegt werden.

Ein weiteres Kriterium stellt das verfügbare Zeitfenster (zwischen der Beratung und der geplanten potentiell fertilitätseinschränkenden Therapie) dar. Die ovarielle Stimulation kann zu jedem Zykluszeitpunkt begonnen werden, benötigt aber etwa 2 Wochen Zeit bis zur Follikelpunktion.

Im Falle hormonsensitiver Tumoren mit dem zumindest hypothetischen Risiko, dass eine hormonelle Stimulation deren Wachstum fördert, hat es sich durchgesetzt, kombiniert mit einem Aromatase-Hemmer und Gonadotropinen zu stimulieren. Im Follow up derartig stimulierter Mammakarzinom-Patientinnen zeigte sich kein Hinweis für einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Kryokonservierung von Ovargewebe

Die Kryokonservierung von Ovargewebe hat in den letzten etwa 15 Jahren durch die mittlerweile häufigeren Transplantationen und eintretenden Schwangerschaften ihre Effektivität bewiesen. Umfassende Registrierungen der Ergebnisse erfolgen momentan allerdings nur in wenigen Ländern. Die 5 bei den Transplantationen führenden Zentren/Länder Europas (inkl. dem *Ferti*PROTEKT-Netzwerk, siehe unten) publizierten kürzlich die Ergebnisse von 285 transplantierten Patientinnen. Diese zeigten eine Schwangerschaftsrate von 38 % der Patientinnen (40 % nach spontaner Konzeption, 36 % nach IVF) bzw. eine Geburtenrate von 26 % (30 % nach spontaner Konzeption, 21 % nach IVF).

Das Risiko einer Transplantation im Ovar befindlicher Tumorzellen wird in Abhängigkeit von der Tumorentität gewichtet. Als „hoch" wird das Risiko zum Beispiel bei Leukämien, Neuroblastomen und Burkitt-Lymphomen angesehen, bei denen eine Kryokonservierung von Ovargewebe daher kritisch betrachtet wird. Nichtsdestotrotz wurden auch nach einer Leukämie erfolgreiche Anwendungen der Methode berichtet. Mittlerweile wird die Kryokonservierung und Transplantation von Ovargewebe als etabliert angesehen.

FertiPROTEKT Netzwerk e.V.

Im Mai 2006 wurde das Netzwerk „*Ferti*PROTEKT" von Wissenschaftlern aus 30 universitären reproduktionsmedizinischen Zentren in Heidelberg mit folgenden Zielen gegründet:

- Schaffung flächendeckender Strukturen zur Durchführung von Beratungen und Therapien zur Fertilitätsprotektion,
- fachlich-inhaltliche sowie interdisziplinäre Abstimmung der Beratungen und Therapien zur Fertilitätsprotektion,
- Dokumentation der Beratungen und Therapien in einem Register,
- Initiierung, Durchführung und Unterstützung von Studien sowie der Publikation der Ergebnisse,
- Festlegung von Standards und Publikation von Empfehlungen.

Später öffnete sich das Netzwerk auch für Mitgliedszentren aus Österreich und der Schweiz sowie für private reproduktionsmedizinische Zentren. Es erlangte schnell national und international einen hohen Bekanntheitsgrad und wurde im November 2015 in Hamburg in einen eingetragenen Verein (*Ferti*PROTEKT Netzwerk e.V.) überführt. Diesem gehören aktuell 153 Mitgliedszentren an (Deutschland: 132, Österreich: 13, Schweiz: 8) (Stand: 18.08.2021). Mit dem Aufnahmeantrag muss jedes Zentrum nachweisen, dass es alle fertilitätsprotektiven Maßnahmen allein oder in einer konkret zu benennenden Kooperation vorhält.

Der *Ferti*PROTEKT Netzwerk e.V. ist Mitglied im Dachverband Reproduktionsmedizin (DVR e.V.) und kooperierende Gesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

Die Beratungen und Therapien wurden von Beginn an dokumentiert. Seit 2019 erfolgt die Dokumentation in Kooperation mit dem Deutschen IVF-Register (D.I.R. e.V.), so dass die resultierende statistische Auswertung in das jährlich erscheinende D.I.R.- Jahrbuch inkludiert wird.

Die international einmalige Datenerfassung der Zentren ist eine der Ursachen für die gewachsene internationale Reputation des *Ferti*PROTEKT Netzwerks. Diese Datenmenge inklusive der Informationen zu den Therapieergebnissen ermöglicht das Verfassen von Handlungsempfehlungen, ist die Basis für Studien und erlaubt eine nachhaltige Argumentation gegenüber anderen Fachgesellschaften, Kostenträgern, Patientenorganisationen, der Presse, der Politik etc. An der 2018 publizierten S2k-Leitlinie der AWMF «Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen» haben *Ferti*PROTEKT-Mitglieder intensiv mitgearbeitet.

Mehrere Mitglieder und Autoren des Netzwerkes publizierten 2020 zum kostenfreien Download die 2. Neuauflage eines Buches (Erstauflage 2016), in dem komprimiert und übersichtlich praxisrelevante Aspekte sowohl der weiblichen als auch männlichen Fertilitätsprotektion bei verschiedenen Erkrankungen dargestellt werden („Perspektive Fertilität: Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen", Schmidt & Klaunig, Druckerei und Verlag, Hrsg: von Wolff M, Nawroth F, 2. Auflage 2020). Ebenfalls 2020 erschien dieses Buches adaptiert in englischer Sprache („Fertility preservation in oncological and non-oncological diseases: a practical guide", Springer Nature Switzerland AG, Hrsg: von Wolff M, Nawroth F, 2020).

Obwohl das Hauptaugenmerk des *Ferti*PROTEKT Netzwerks auf der Fertilitätsprotektion bei medizinischen Indikationen liegt, hat sich das Netzwerk darüber hinaus auch anderen Themen gestellt, wenn die Notwendigkeit dazu bestand. Ein Beispiel ist die Positionierung zur - vor allem in der Laienpresse - kontrovers diskutierten Kryokonservierung von unfertilisierten Eizellen ohne medizinischen Grund, dem sogenannten «Social freezing».

Der *Ferti*PROTEKT Netzwerk e.V. bemüht sich weiterhin intensiv um die Sensibilisierung aller beteiligten Fachgebiete für die Thematik der Fertilitätsprotektion.

Kostenübernahme

Viele Jahre bemühten sich der *Ferti*PROTEKT Netzwerk e.V. und andere Fachgesellschaften um die Kostenübernahme fertilitätsprotektiver und androprotektiver Maßnahmen durch die Krankenkassen. In erster Lesung beriet der Bundestag darüber bereits am 07.12.2018. Mit der Umsetzung des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (TSVG) ab dem 01.05.2019 trat die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen in Kraft, deren Umsetzung längere Zeit bedurfte. Seit dem 01.07.2021 gilt unter definierten Voraussetzungen (Altersgrenzen, nur unbefruchtete Eizellen, kein Hormonrezeptor-positiver Tumor etc.) die Kostenübernahme für eine ovariellen Stimulation/Kryokonservierung von Eizellen sowie die Kryokonservierung von Spermien und Hodengewebe.

Hinsichtlich der Kostenübernahme für die GnRHa hat sich der Gesetzgeber aufgrund der oben erwähnten kontroversen Datenlage gegen eine Kostenübernahme entschieden. Bzgl. der Kostenübernahme für die Kryokonservierung von Ovargewebe stehen die Vergütungshinweise aus, werden aber demnächst erwartet.

Unterschiedliche Probleme in der Umsetzung der Richtlinie bedürfen noch einer Lösung. Dazu gehört z. B. die Tatsache, dass die Hochschulambulanzen der Universitätskliniken nur mittelbar an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmen und daher neue Leistungen nicht ohne eine besondere Vergütungsvereinbarung abrechnen können.

Selbstverständlich können auch Frauen und Männer ohne Anspruch auf eine kassenärztliche Vergütung fertilitätsprotektive Maßnahmen als Selbstzahler in Anspruch nehmen. Die initiale Beratung über die Fertilitätsprotektion darüber ist aber immer eine Kassenleistung (Zentren unter www.fertiprotekt.de).

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Frank Nawroth**
Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie
amedes Medizinisches Versorgungszentrum Hamburg GmbH
Mönckebergstr. 10
20095 Hamburg
www.amedes-experts-hamburg.de

■ **Prof. Dr. med. Ariane Germeyer**
Leitende Oberärztin Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
Ärztliche Leitung Kinderwunschambulanz und Spezialsprechstunde Fertilitätserhalt bei Chemo- und Strahlentherapie
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440
69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de

■ **Weitere Informationen**

Deutsches IVF-Register
www.deutsches-ivf-register.de
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
www.ago-online.de
Dachverband Reproduktionsmedizin
www.dv-r.de
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
www.dggg.de
Theramex Germany GmbH
www.theramex.de/fertilitaet

Sydow P et al. Effectiveness and safety of follitropin alfa (Ovaleap®) for ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol in real-world clinical practice: a multicenter, prospective, open, non-interventional assisted reproductive technology study. Reprod Biol Endocrinol 2020;18(1):54.



Procainum-hydrogencarbonat (ProcHHCO3 * NaCl)

Therapieansatz bei viralen oder entzündlichen Erkrankungen

Einleitung

Zirkulierende Viren stellen nach wie vor eine globale Belastung für die öffentliche Gesundheit dar. Das gilt aktuell besonders für den neuen Coronavirus SARS-CoV-2, der bei Betroffenen mit einem schweren akuten respiratorischen Syndrom und mit Hospitalisierung einhergehen kann. Auch Spätfolgen der Infektion wie das sog. „Post-COVID-Syndrom" stehen im Fokus wissenschaftlicher Forschungen. Ein nicht unerheblicher Anteil der Bevölkerung möchte oder darf aus gesundheitlichen Gründen nicht geimpft werden - spezifische antivirale Behandlungsstrategien stehen bis dato kaum zur Verfügung.

In der schmerztherapeutischen Praxis erscheinen zunehmend Patienten mit den Folgeerscheinungen dieser viralen Infektion. Ein erfolgversprechender Ansatz in Forschung und Praxis ist die Substanz Procain in Form von Procainumhydrogencarbonat (ProcHHCO3 * NaCl) als Wirkstoff ProcCluster (PC).

Historie und Entwicklung von Procain

Bereits vor über 100 Jahren wurde Novocain aus der Agave extrahiert und 1904 als Lokalanästhetikum synthetisch hergestellt. Eine therapeutische Bedeutung als Analgetikum/Antiphlogistikum erlangte das Procain erst Mitte der 1990er-Jahre als Procain-Basen-Therapie (1997 als Procain-Basen-Infusion bzw. Infusionsneuraltherapie publiziert). Diese Methode wird inzwischen erfolgreich in der Behandlung von Schmerzen und Entzündungen eingesetzt. Procain zeichnet sich durch eine Summation von pharmakologischen Eigenschaften wie z. B. Gefäßerweiterung und Sympathikolyse sowie durch antioxidative und antientzündliche Effekte aus, weshalb Frau Prof. Ana Aslan als Begründerin der Procain-Revitalisierungstherapie (Aslan-Kur) auch von einem „königlichen Medikament" sprach. Es führt im Gegensatz zu den meisten anderen Anästhetika zu einer Mikrozirkulationserhöhung. Glusa et al. konnte die kapillare Weitstellung am Tiermodell für das Procain-Basen-Gemisch feststellen. Weitere Vorzüge bestehen in der guten Steuerbarkeit und geringen Toxizität der Substanz, einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung durch membranstabilisierende und kapillarabdichtende Effekte, Entzündungshemmung, antioxidativen und lipid-senkenden Wirkung.

Die von Krause nachgewiesenen antiinflammatorischen Effekte bei rheumatischen Erkrankungen zeigten die hohe therapeutische Potenz von Procain - besonders in Kombination mit einem Basenzusatz. Die Wirkung an der Zellmembran und in der Grundsubstanz ist bekannt.

Procain hat sich über Jahrzehnte in der Lokalanästhesie und der Neuraltherapie zur Herd-, Quaddel- und Segmentbehandlung bewährt. Die Infusion von Procain zur Anwendung höherer Dosen mit systemischer Wirkabsicht war mit dem Zusatz von Natriumbicarbonat zur Wirkverlängerung und zur Erhaltung der Homöostase im Körper erforderlich. 1997 erfolgte die erste Veröffentlichung und 1999 dann die klinischen Resultate zu hochdosierten Procain-Basen-Anwendungen.

Eine multizentrische Anwendungsbeobachtung im Rahmen der Schmerztherapie mit systemisch wirkendem Procain in 36 Arztpraxen zeigte bei der Auswertung von 208 Patienten eine zu 85 % positive Wirkung auf den Schmerz, eine Verbesserung des Allgemeinbefindens um 81 % und einen Langzeiteffekt (über mindestens sechs Monate) von 68 %. Folgende Aspekte konnten klinisch gesichert werden:

1. Schmerzminderung entsprechend nicht steroidaler Antirheumatika (NSAR).
2. Gute antientzündliche und antirheumatische Wirkungen mit Vorteilen gegenüber NSAR (z. B. keine erwähnenswerten Nebenwirkungen).
3. Revitalisierung/Verbesserung des Allgemeinbefindens durch regulatorische und vegetativ ausgleichende Wirkungen.
4. Mikrozirkulationserhöhung durch gefäßerweiternde und sympathikolytische Wirkung sofort nach Applikation.
5. Depotwirkung über Tage bis Wochen.

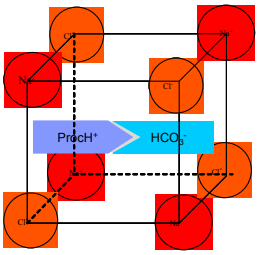
Nach inzwischen über 150.000 Anwendungen der Procaininfusionen in eigener Klinik und Praxis wurden bis dato kaum Unverträglichkeiten beobachtet. Kurzzeitige unbedeutende Nebeneffekte klangen bei den meisten Patienten innerhalb weniger Minuten nach Beendigung der Applikation wieder ab. In einer Metaanalyse der Überwachungsdaten relevanter Vitalfunktionen bei 5.698 Procain-Basen-Infusionen unserer Patienten konnte das günstige Nebenwirkungsprofil in der Anwendung belegt werden. Anhand der Mittelwerte wurden bei eini-



Dr. med. Uwe R. M. Reuter

gen wenigen Patienten unter höheren Dosierungen Herzklopfen und Blutdruckanstieg festgestellt.

Die systemische Procaintherapie



Einem Labor in Jena ist es gelungen, Procain als Feststoff so zu synthetisieren, dass der Wirkstoff aufgrund seiner hydrophilen und hydrophoben Eigenschaften sowohl über die Haut als auch über die Schleimhäute resorbiert werden kann, und zudem verbesserte Wirkeigenschaften gegenüber der bisherigen flüssigen Applikationsform aufweist. Hiermit ist es möglich, chronische Schmerz- und Entzündungsfälle, welche eine Langzeitbehandlung benötigen, systemisch mit Procain peroral und percutan zu behandeln. Die optimierte Therapie ist bedingt durch die deutlich verbesserte Membrangängigkeit und durch eine intensivere Wirkung verbunden mit dem Retard- bzw. Langzeiteffekt von Vorteil für viele Schmerzpatienten. Der patentierte und GMP-gerecht hergestellte Wirkstoff wird deutschlandweit als Rezepturarznei in Apotheken (Kapseln, Salbe) und im Rahmen der erlaubnisfreien Eigenherstellung gemäß §13 2b AMG verwendet und ist so verfügbar.

Therapieoption bei SARS-CoV-2 – Infektion

Aus klinischer Sicht sind bei der SARS-CoV-2-Infektion sowohl die Reduktion des Entzündungsgeschehens als auch die Verhinderung des Zytokinsturms von größter Bedeutung. Weiterhin stehen die Behandlung der Lungenfibrose und die Vermeidung von Blutgerinnseln im therapeutischen Fokus der systemischen Procaintherapie. Procainumhydrogencarbonat * NaCl vereint eine zellstabilisierende, entzündungshemmende und vasodilatatorische Wirkung. Es ist bekannt, dass Procain u.a. die MAPK-Signalkaskade beeinflusst (Proteinkinasen, die verschiedene Phasen des Zellzyklus steuern, unter anderem Differenzierung und Apoptose).

Diese Signalkaskade reguliert u.a. die Expression von Zytokinen wie z. B. IL-6, aber auch die Replikation vieler RNA-Viren wie Influenza-, Hanta- und RS-Viren (respiratoratory syncytial virus). Das gilt auch für den RNA-Virus SARS-CoV-2, der eine weltweite Pandemie verursacht hat. In Zellexperimenten bei mit Influenza und SARS-CoV-2 co-kultivierten Zellen konnten positive Effekte bezüglich der Reduktion der Viruslast dargestellt werden. So wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Procain zu einer konzentrationsabhängigen Reduktion der viralen mRNA-Synthese von SARS-CoV-2 und Influenza A Viren (IAV) von mindestens 90 % führt. In gleicher Weise war die mRNA-Synthese verschiedener Zytokine (IFNb, IL-6, IP-10) in Gegenwart von PC im Vergleich zu unbehandelten infizierten Zellen reduziert.

Diese Ergebnisse deuten auf eine Procain-vermittelte Hemmung der viralen Infektion hin. Die Behandlung führt zu einer reduzierten viralen mRNA-Synthese von SARS-CoV-2 und anderen Viren.



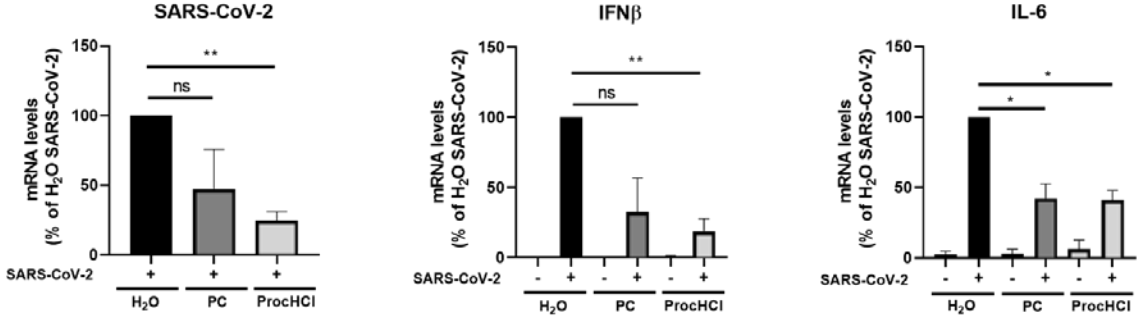
Eine überschießende Entzündungsreaktion findet im Lungenzwischengewebe und nicht innerhalb der Lunge statt. Deshalb sind membrangängige, nicht saure Therapeutika, die zum eigentlichen Entzündungsherd gelangen können, von Vorteil.

Substanzen, die nicht gegen das Virus selbst, sondern vielmehr an zelluläre Faktoren gerichtet sind, die eine Virusvermehrung hemmen bzw. schädliche, überschießende Immunantworten regulieren, sind mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit der Entstehung resistenter Virusvarianten assoziiert.

Falldarstellungen Procainbehandlung bei SARS-CoV-2-Infektion

Bei multimorbiden Risikopatienten besteht bei einer SARS-CoV-2-Infektion die Gefahr von schweren Komplikationen.

1. Beispiel einer 58-jährigen Patientin mit multiplen Vorerkrankungen wie Neurodermitis, Bandscheibenschaden L/Th mit Radikul., Wurzelreizung im LWS-Bereich, Spondylose mit Myelopathie, Analgetikaintoleranz, Fettstoffwechselstörung, Lipomatose, chronischer Schmerzstörung mit Somatisierungsstörung, Dysthymie, Vegetativer Dystonie, Appendizitis mit generalisierter Peritonitis, Z.n., Depressives Erschöpfungssyndrom, Reizdarmsyndrom, Störung der Darmwandintegrität und weiteren Funktionsstörungen. Vor der Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 hatte die Patientin im Rahmen einer Schmerztherapie über Wochen mehrere Procaininfusionen erhalten und befand sich in einem relativ stabilen Zustand. Im März 2021 wurde durch PCR-Test eine SARS-CoV-Infektion bestätigt. Die Patientin begann umgehend mit der Einnahme von ProcCluster®-Kapseln



ProcCluster inhibiert die SARS-CoV-2 Infektion in vitro (mittlerer Balken).

1x täglich. Trotz bestehender Luftnot und deutlicher Müdigkeit konnte eine klinische Behandlung vermieden werden. Nach 14 Tagen trat eine Besserung mit Restbeschwerden ein, die durch eine weitere Medikation beseitigt werden konnten.

2. 62-jähriger Patient mit Multimorbidität insbesondere des Herz- Kreislaufsystems und weiteren Erkrankungen: Implantat nach koronarer Gefäßplastik, G. Alter Myokardinfarkt, chronischer unbeeinflussbarer Schmerz, G. Nystagmus mit Blockierung, reaktive Depression, Neurasthenie, toxische Wirkung von Schwermetallen, hormonelle Dysfunktion, Bandscheibenschaden L/Th mit Radikul., funktionelle Magen-Darm-Trakt-Störung, generalisierte Hyperhidrose, Diabetes mellitus Typ II, Ein-Gefäß-Erkrankung der atherosklerotischen Herzkrankheit, Pankreasinsuffizienz, Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr, benigne essentielle Hypertonie. ProcCluster® Verordnung (1 Kapsel am Abend).

Trotz Luftnot, Herzschmerzen und CFS konnte hier eine Hospitalisierung verhindert werden. Der Patient spürte nach 14 Tagen eine Besserung.

Post – Covid – Syndrom

Nach einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion sind bei einigen Patienten anhaltende Symptome mit deutlicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens über Wochen oder Monate zu finden. Die häufigsten möglichen Post-COVID-Symptome waren laut der Ergebnisse einer landesweiten Befragung der Gesundheitsbehörde Public Health London bei Jugendlichen: Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Kopfschmerzen. Bei Erwachsenen wurden verstärkt anhaltender Husten, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Verlust des Geruchs- und/oder Geschmacksinns, Schwindelgefühle und Gleichgewichtsstörungen (Vertigo), Nervenstörungen (Neuropathien), Herz-Kreislauf-Beschwerden, Depressionen und Angststörungen, Schlafstörungen, Störungen der Haut und Haarverlust beobachtet.

Covid post vaccination syndrome

Auch nach modernen genbasierten Impfungen können Symptome ähnlich eines Post-COVID-Syndroms oder einer Infektion auftreten. Bei einem 63-jährigen Mann traten nach einer mRNA-Impfung massive Schmerzen bis hin zur völligen Unbeweglichkeit über 4 Wochen auf. Analgetika zeigten keine Wirkung. Der Patient beschrieb besonders starke Schmerzen in Gelenken und Muskulatur - ähnlich einer Epicondylopathia humeri radialis mit bds. Blockierungen der Wirbelsäule. Weiterhin wurden ein HWS-Syndrom mit Brachialgie und einem Schulter-Arm-Syndrom, starke Rückenschmerzen, Hüft-Knie- und Fußschmerzen, Muskel- und Bindegewebeschmerzen wie bei einem polymyalgem Schmerzsyndrom diagnostiziert. Die Behandlung in unserer Praxis mit 3x wöchentlichen Infusionen und Procainumhydrogencarbonat Kapseln über 8 Wochen erbrachte eine schrittweise Besserung der Beschwerden.

Vorgehensweise Infusionstherapie

In Abhängigkeit von der Intensität der Symptome ist anfangs eine Injektions- oder Infusionstherapie sinnvoll. Bei der ProcCluster®-Therapie werden bei Injektionen 2 % - Lösungen i. m. gespritzt und/oder Infusionen mit Konzentrationen von 0,2 bis 0,3% verabreicht.

Der parenteralen Anwendung sollte eine Testung am Unterarm zur Verträglichkeitsprüfung vorausgehen. Besteht die Indikation zu einer Langzeitanwendung bspw. zur Schmerzlinderung, Sympathikolyse, Entzündungshemmung und Regulationsanregung, so bietet sich die Verordnung von ProcCluster®-Kapseln an. Dadurch kann die Wirkung erhalten und ggf. das Behandlungsintervall zwischen den Neuraltherapie- oder Infusionssitzungen prolongiert werden. Die Kapseln haben bei ausgeprägterer Beschwerdesymptomatik einen größeren Depot- bzw. Retardeffekt.

Alternativ zum oralen Präparat ist bei oberflächlichen Schmerzen und Entzündungen (z.B. Herpes zoster, Verbrennungen, Erfrierungen, Zahnfleischproblemen, Enthesiopathien u. a. m.) eine Wirkstoff-Salbe verfügbar. Hier genügen aufgrund der hohen Resorptionsrate durch die Haut bereits geringe Mengen für einen therapeutischen Effekt.

Besonders sensible Personen spüren bei der Applikation einen bitteren Geschmack und Gesichtsflush als Zeichen einer Überdosierung oder eines Pseudoesterasemangels. Hier ist unbedingt eine Dosisreduktion vorzunehmen. Bei einigen, sehr wenigen Patienten wurden Magen-Darm-Beschwerden im Sinne von Übelkeit, Magenschmerzen, Darmverkrampfungen und Durchfall beobachtet. Alle Erscheinungen als Resultat individueller Überempfindlichkeit klingen nach Absetzen bzw. Einnahmeintervallprolongation schnell ab.

Schlussfolgerung

Eigene Erfahrungen seit 1994 an über 50 000 Patienten belegen die Wirksamkeit der Procain-Basen-Therapie und insbesondere seit 2008 die ProcCluster®-Therapie im Rahmen der regulativen und ganzheitlichen Behandlung von Schmerzpatienten und chronisch Kranken unterschiedlichster Genese. Der Wirkstoff Procain kann effektiv in der Schmerz- und Entzündungstherapie, zur allgemeinen Revitalisierung und zur Stoffwechselanregung eingesetzt werden und bestehende medizinische Konzepte ergänzen.

Für die Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen, Post-COVID- und Post-COVID-Vaccine-Syndromen hat sich die gut verträgliche und nebenwirkungsarme systemische Procain-Therapie als das Mittel der Wahl zur Minderung von Symptomen und zur Vermeidung von Komplikationen und Hospitalisierung in unserer Praxis bewährt. Auch im Rahmen der Präventivmedizin sollte dem Patienten Procain zur Minderung der allgemeinen Infektionsanfälligkeit angeboten werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Dr. med. Uwe R. M. Reuter**
Arztpraxis Dr. Reuter
Regionalzentrum Greiz/Vogtland der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin
Gartenweg 5-6
D-07973 Greiz/Vogtland
www.dr-reuter-greiz.de

■ **Weitere Informationen**

www.inflamedpharma.com

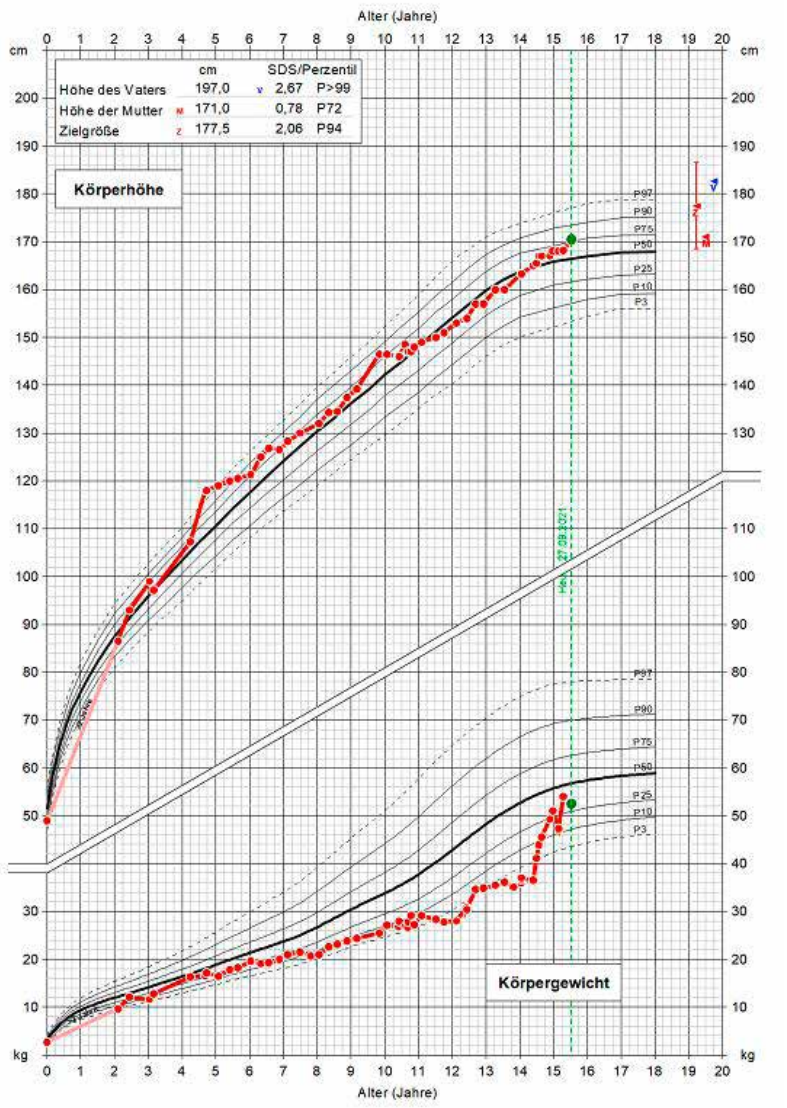
Kausale Therapie der Mukoviszidose mit CFTR-Modulatoren

Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose/CF)) ist eine lebensverkürzende autosomal rezessiv vererbte Multiorganerkrankung, die vor allem die Lunge, die Bauchspeicheldrüse und den Magen-Darm-Trakt betrifft. Die seltene Stoffwechselerkrankung ist nicht heilbar. Durch eine frühe Diagnosestellung und in den letzten Jahren erzielte Therapiefortschritte steigt die Lebenserwartung aber kontinuierlich.

Einleitung

Die CF wird durch Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) verursacht, die die Bildung des CFTR-Proteins beeinflussen, einem Anionenkanal in der apikalen Zellmembran von Epithelzellen, der am Transport von Chlorid, Bikarbonat und Wasser über das Epithel der Atemwege, des Darms, der Schweißdrüsen und anderer Organe beteiligt ist. Infolge dieses Gendefektes wird in vielen Organen ein zäher Schleim produziert. Symptome der Atemwege stehen bei den meisten Betroffenen im Vordergrund. Die Atmung ist erschwert und es kommt zu wiederkehrenden Infektionen und Lungenentzündungen. Derzeit sind mehr als 2.100 CFTR-Mutationen bekannt, die meisten davon sind jedoch eher selten. Von ca. 240 CFTR-Mutationen ist bekannt, dass diese zu einer stark reduzierten CFTR-Funktion führen, bei der es durch Bildung von zähem Sekret zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung verschiedener Organe kommt. Pathophysiologisch werden CFTR-Mutationen in sieben Klassen eingeteilt: Mutationen der Klasse I weisen eine blockierte CFTR-Genexpression und in der Folge eine fehlende Proteinsynthese auf. Bei Klasse-II-Mutationen kommt es zu einer gestörten Faltung des CFTR-Proteins, dadurch zu dessen vorzeitigem Abbau und damit nicht zum Einbau in die Zellmembran. Zu dieser Klasse gehört die am häufigsten auftretende CFTR-Mutation F508del, die bei 45% aller CF-Patienten homozygot und bei 40% compound-heterozygot vorliegt. Bei Klasse-III-Mutationen kann das CFTR-Protein zwar die apikale Zellmembran erreichen, die Aktivierung des Ionenkanals funktioniert jedoch nicht (Gating-Mutationen). Klasse-IV-Mutationen haben ebenfalls eine normale CFTR-Produktion, allerdings weist der Ionenkanal eine verminderte Leitfähigkeit auf. Mutationen der Klassen V und VI führen durch verminderte Proteinsynthese (Klasse V) oder einen erhöhten Proteinumsatz (Klasse IV) zur verminderten Konzentration von CFTR-Protein in der apikalen Zellmembran. Die kürzlich eingeführte Klasse VII umfasst Deletionen und Frameshift-Mutationen, bei denen durch ausbleibende mRNA-Synthese ebenfalls keine Proteinsynthese erfolgt. Bzgl. der Klinik der CF-Erkrankung und ihrer symptomatischen Therapie verweisen wir auf die entsprechende Literatur.

Größen- und Gewichtsperzentilen *Abb. 1*



Kausale Therapie der Mukoviszidose

Da die Gentherapie die Erwartungen bisher noch nicht erfüllen konnte, begann die Entwicklung sogenannter CFTR-Modulatoren (CFTRm), die spezifisch auf durch CFTR-Mutationen verursachte Defekte abzielen. Nach ihrer Wirkung werden CFTRm in Potentiatoren, die bei Patienten mit Mutationen der Klassen III und IV den Ionenfluss durch den CFTR-Kanal verbessern, Korrektoren, die bei Klasse-II-Mutationen die Faltung und den Transport des CFTR-Proteins an die Zelloberfläche erleichtern, Verstärker, die die Expression von CFTR-mRNA erhöhen, Readthrough-



Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Sommerburg

Fallbericht:

Eine schwer betroffene CF-Patientin (15 Jahre) an unserem CF-Zentrum ist compound-heterozygot für F508del und Q39X. Bis zum letzten Jahr zeigte die Patientin eine pulmonale Besiedelung mit mehreren Subtypen hochresistenter, mukoider Pseudomonas aeruginosa (Pa) und zeitweise auch Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus (MRSA). Sie hatte trotz regelmäßiger vierteljährlicher gegen den Pseudomonas aeruginosa gerichteter i.v.-Antibiotikatherapien mehrere pulmonale Exazerbationen pro Jahr. Die Lungenfunktion war mit einer ppFEV1 von 25 % im April 2020 bereits deutlich eingeschränkt. Das Gedeihen war trotz Supplementation von hochkalorischer Zusatznahrung über eine perkutane Gastrostomie-Sonde (PEG) nicht zufriedenstellend, der BMI betrug im März 2020 13,5 kg/m^2. Bis zum Sommer 2020 qualifizierte sich die Patientin aufgrund ihres Genotyps nicht für eine Therapie mit einem CFTR-Modulator. Im August 2020 konnte jedoch während eines stationären Aufenthalts eine Behandlung mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacafor im Rahmen eines Compassionate Use Programmes begonnen werden. In den ersten 48 h nach Therapiebeginn musste die Patientin sehr große Mengen an Sputum expektorieren. Bis zur Entlassung nahm die Patientin noch 0,7 kg zu. Innerhalb von nur 3 Monaten stieg der BMI auf 16,31 kg/m^2, nach einem Jahr liegt der BMI bei 18,06 kg/m^2. Bei weiter steigendem Gewicht konnte die PEG im Sommer 2021 auf dringenden Wunsch der Patientin entfernt werden. Der Verlauf der Perzentilenkurven für die Körperlänge und das Gewicht ist in Abbildung 1 dargestellt. Die im März 2021 gemessene Lungenfunktion zeigte eine ppFEV1 von 64 %, im Juni 2021 von 58 %. Seit mehr als 4 Monaten gibt die Patientin an, kaum Sputum mehr expektorieren zu können, in den mikrobiologischen Kulturen waren zudem keine Pa und kein MRSA mehr nachweisbar.

Agents, die bei Patienten mit Klasse-I-Mutationen das Überlesen von vorzeitigen Terminationscodons fördern, und Stabilisatoren, die die Proteinstabilität an der Plasmamembran wiederherstellen, eingeteilt.

CFTR Potentiatoren

Ivacaftor (hier: IVA, ehemals VX-770, Kalydeco®) war 2012 der erste CFTRm und ist bis heute der einzige Potentiator, der von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von CF-Patienten zugelassen wurde, welche heterozygot für die häufigste Klasse-III-Mutation G551D sind. IVA wirkt über eine Verlängerung der Öffnungszeit des Ionenkanals und ist mittlerweile in Europa für Patienten älter als 4 Monate zugelassen, die G551D oder andere bestimmte Mutationen der Klasse III oder der Klasse IV aufweisen (Tabelle 1), was 5-8 % aller CF-Patienten entspricht. In einer 2011 publizierten randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von IVA an 161 Patienten über 12 Jahren mit mindestens einer G551D-Mutation über 48 Wochen untersucht. Nach Woche 24 wurde in der Verum- gegenüber der Placebogruppe eine Verbesserung der Einsekundenkapazität in der Lungenfunktion (ppFEV1) von 10,6 % festgestellt. Zudem wurde für die Verumgruppe eine signifikante Verringerung der pulmonalen Exazerbationen (- 55 %), eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 2,7 kg pro Patient sowie eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration (- 48,1 mmol/l) nachgewiesen. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war bei IVA und Placebo ähnlich gering. Diese Ergebnisse sollten zum Maßstab für zukünftige Zulassungsstudien für CFTRm werden. Nach zwei Jahren konnten in einer Studie für mit IVA behandelte Kinder mit CF im Alter von 6-11 Jahren mit mindestens einer G551D-Mutation die gleichen vielversprechenden Ergebnisse gezeigt werden. In den Zulassungstudien von IVA bei Kleinkindern mit CF im Alter von 1-5 Jahren mit Gating-Mutationen wurde zudem beobachtet, dass bei 25 % der Patienten die fäkale Elastase-1 (FE-1) als Maß für die exokrine Pankreasfunktion wieder über den Normwert für eine exokrine Pankreasinsuffizienz anstieg. Diese Ergebnisse lassen hoffen, dass ein früher Einsatz von IVA die exokrine Pankreasfunktion erhalten und zum Teil sogar wiederherstellen kann.

CFTR-Korrektoren

Lumacaftor

Lumacaftor (hier: LUM, VX-809) war der erste zugelassene CFTR-Korrektor für das F508del-CFTR-Protein. Beim Wirkmechanismus wird davon ausgegangen, dass das mutierte CFTR-Protein repariert, damit die Stabilität verbessert und in der Folge die Menge von reifem CFTR-Protein an der Zelloberfläche erhöht wird. In Bronchialepithelzellen (HBE) aus Lungen von CF-Patienten, welche homozygot für F508del waren (F/F), wurde in vitro nach Inkubation mit LUM ein signifikanter Anstieg der CFTR-Reifung (8-fach) und des transepithelialen Chloridtransports (4-fach) gezeigt. Nachdem zu diesem Ansatz noch IVA dazugegeben wurde, konnte der Chloridtransport abermals deutlich gesteigert werden und so ein Niveau von 25 % des Chloridtransports von HBE-Zellen von Gesunden erreicht werden. Die Effektivität, Verträglichkeit und Pharmakodynamik von LUM als Monotherapie wurde bei erwachsenen F/F-Patienten in einer 4-wöchigen Studie untersucht. Dabei kam es zwar zu einer Verringerung der Schweißchloridkonzentration, nicht jedoch zu statistisch signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion.

Tezacaftor

Tezacaftor (hier: TEZ, ehemals VX-661) ist ein CFTR-Korrektor, der auf der Grundlage von LUM entwickelt wurde, jedoch eine bessere Pharmakokinetik und weniger Nebenwirkungen als LUM aufweist. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in einer Phase-2-Studie bei Patienten über 18 Jahren mit den Genotypen F/F und F508del/G551D untersucht. Die Patienten erhielten TEZ entweder als Monotherapie oder in Kombination mit IVA. Dabei führte die TEZ-Monotherapie im Unterschied zu LUM bei F/F-Patienten auch zu einer gewissen Verbesserung der Lungenfunktion. Bezüglich der Nebenwirkungen zeigte TEZ in dieser Studie ein besseres Resultat als LUM.

Doppelkombinationstherapie mit CFTR-Modulatoren

Lumacaftor und Ivacaftor

LUM/IVA (Orkambi®) war die erste Kombination aus einem CFTR-Korrektor und einem Potentiator, die 2015 von der FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen wurde. Sie ist mittlerweile bei F/F-Patienten ab 2 Jahren indiziert. Die ersten Phase-2- und -3-Studien zu LUM/IVA bei F/F-Patienten über 18 Jahren zeigten leichte, aber signifikante Auswirkungen auf die Lungenfunktion (ppFEV1 +3-4 %), einen signifikanten Anstieg des BMI und eine geringere Anzahl von pulmonalen Exazerbationen (30-39 %) gegenüber Placebo, bei einer ähnlichen Nebenwirkungsrate. In Langzeitstudien zeigte sich zudem ein um 42 % reduzierter jährlicher ppFEV1-Abfall bei den mit LUM/IVA behandelten F/F-Patienten gegenüber unbehandelten. Nachfolgende Phase-3-Studien zur Wirksamkeit von LUM/IVA bei 6 – 11-jährigen F/F-Patienten bestätigten die signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion und eine signifikante Abnahme des Schweißchlorids. In einer weiteren offenen Phase-3-Studie von LUM/IVA bei F/F-Patienten im Alter von 2-5 Jahren zeigte sich neben der Abnahme der Schweißchloridkonzentration eine Zunahme der Wachstumsparameter und eine Verbesserung der FE-1. Es gibt jedoch auch Wechselwirkungen zwischen LUM und IVA, die die Wirksamkeit der Kombination einschränken. So verringert LUM die Plasmakonzentration von IVA durch Induktion von CYP3A4, was die geringe Wirksamkeit von LUM/IVA in einigen Studien zumindest teilweise erklären könnte.

Tezacaftor und Ivacaftor

TEZ/IVA wurde 2018 von der FDA und der EMA unter den Namen Symdeko® bzw. Symkevi® zugelassen. In Europa ist die Kombination bei Patienten ab 6 Jahren indiziert, die homozygot für F/F oder compound heterozygot für F508del und 15 weitere CFTR-Mutationen mit Restfunktion sind (Tabelle 1). Bei der Zulassungsstudie an F/F-Patienten ab 12 Jahren zeigte TEZ/IVA für die Verum- gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Verbesserung der ppFEV1 (+4,0 %), der jährlichen Rate an Lungenexazerbationen, des Schweißchlorids sowie der Lebensqualität. Der Langzeitnutzen von TEZ/IVA bei F/F-Patienten ist ähnlich dem von LUM/IVA, wobei bei TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA eine bessere Verträglichkeit und ein besseres Wechselwirkungsprofil hat.

Dreifach-Kombinationstherapie

Die mäßigen klinischen Verbesserungen die durch LUM/IVA und TEZ/IVA in Bezug auf die Lungenfunktion bei F/F-Patienten erzielt wurden sowie das Fehlen einer Therapie für CF-Patienten mit Minimal-Function-Mutationen (MF) war die Motivation, eine neue Generation an Korrektoren zu entwickeln, die das mutierte CFTR-Protein umfassender korrigieren können. Aufgrund der günstigeren pharmakologischen Eigenschaften wurde TEZ/IVA das Rückgrat der ersten Dreifachtherapie. In verschiedenen in vitro-Experimenten mit F/F-HBE-Zellen konnten vier neue Korrektoren (VX-152, VX-440, VX-445 und VX-659) eine deutliche Verbesserung der CFTR-Aktivität zeigen, wenn sie zusammen mit TEZ/IVA verabreicht wurden. Aufgrund besserer pharmakologischer Eigenschaften wurden zunächst VX-659 und VX-445 (Elexacaftor) für die klinischen Studien ausgewählt. Beide Dreifachkombinationen zeigten dabei eine stark verbesserte Wirksamkeit gegenüber den Doppelkombinationen. Letzten Endes wurde die Zulassung für Elexacaftor zusammen mit TEZ/IVA als erste CFTRm-Dreifachkombination beantragt.

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Elexacaftor (hier: ELX, ehemals VX-445) wurde im Oktober 2019 von der FDA und im August 2020 von der EMA als Kombinationspräparat mit TEZ/IVA unter dem Namen Trikafta® bzw. Kaftrio® für Patienten ab 12 Jahren mit den Genotypen F/F sowie F508del und jeder anderen CFTR-Mutation (F508del/any) zugelassen. In-vitro-Studien an HBE-Zellen von CF-Patienten mit F/F und F/MF zeigten, dass die Triple-Kombination die Menge reifen CFTR-Proteins und dessen Chloridtransport auf 60-80 % von nicht-mutiertem CFTR-Protein erhöht. Eine Phase-2-Studie mit F/F- und F/MF-Patienten ab 18 Jahren zeigte eindrucksvoll die Wirksamkeit. Bereits nach zwei Wochen verbesserte sich die ppFEV1 als primärer Endpunkt in beiden Patienten-Gruppen signifikant um bis zu 13,8 % (F/MF-) bzw. 11 % (F/F-Patienten). Zudem kam es in beiden Gruppen auch zu einem Rückgang des Schweißchlorids um bis zu 39,1 mmol/L und zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. In der multizentrischen, doppelblinden Phase-3-Studie mit F/F-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren wurden die Patienten von einer zuvor erhaltenen TEZ/IVA-Therapie auf eine ELX/TEZ/IVA-Therapie umgestellt. Dabei zeigte die Verumgruppe einen zusätzlichen Anstieg der ppFEV1 um 10 %, einen Abfall der Schweißchloridkonzentration um 45,1 mmol/L, einen Anstieg des BMI und eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Placebogruppe. In einer weiteren Phase-3-Studie wurden F/MF-Patienten älter als 12 Jahre untersucht, die bisher keine CFTRm-Therapie erhalten hatten. Hier führte ELX/TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo zu einem Anstieg des ppFEV1-Wertes um 14,3 % nach 24 Wochen, einer um 63 % verringerten Rate an Lungenexazerbationen, zu einem Rückgang der Schweißchloridkonzentration um 41,8 mmol/L und zu einem verbesserten BMI im Vergleich zu Placebo. Die Studien bestätigten zudem ein sehr gutes Sicherheitsprofil für die Triple-Kombination.

Kürzlich wurde in Frankreich eine prospektive Beobachtungsstudie mit 245 Patienten über 12 Jahre und einem ppFEV1 < 40 % durchgeführt, die 9 Monate lang ELX/TEZ/IVA erhielten. Die Patienten zeigten nicht nur einen nicht für möglich gehaltenen Anstieg der ppFEV1 und des Gewichts, sondern zusätzlich dazu ging die Zahl der Patienten, die eine Sauerstoffgabe, nichtinvasive Beatmung, enterale Sondenernährung oder eine Lungentransplantation benötigten, signifikant zurück. Dies zeigt, dass ELX/TEZ/IVA auch bei Patienten mit fortgeschrittener CF-Lungenerkrankung zu einer deutlichen klinischen Verbesserung führt. Die ersten bei Kindern durchgeführten Phase-3-Studien bestätigten die Sicherheit und Wirksamkeit von ELX/TEZ/IVA auch bei F/MF- und F/F-Patienten in dieser Altersgruppe. Die Zulassungen der Kombination für Kinder im Alter von 6 - 11 Jahren stehen unmittelbar bevor.

Ivacaftor	Lumacaftor/Ivacaftor	Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor
Ab 4 Monaten: - Gating-Mutationen *(G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R)* - *R117H*	Ab 2 Jahren: - *F508del/F508del*	Ab 6 Jahren: - *F508del/F508del* - *F508del/Restfunktionsmutation (RF) (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T)*	Ab 12 Jahren: - *F508del/F508del* - *F508del/jede weitere CFTR-Mutation*

Tabelle 1: In Europa zugelassene CFRT-Modulatoren und Kombinatonstherapien mit der entsprechenden Indikation

Schlussfolgerungen

CFTR-Modulatoren stellen einen Wendepunkt in der Therapie der Cystischen Fibrose dar, weil sie den Verlauf der Erkrankung grundlegend positiv verändern. CFTR-Modulatoren sind mittlerweile die wichtigste therapeutische Option für die CF-Patienten, deren Genotyp mit diesen Therapeutika behandelt werden kann.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Sommerburg**
Leiter Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-kinder-und-jugendmedizin

■ **Weitere Informationen**

Mukoviszidose e.V.
Bundesverband Cystische Fibrose (CF)
In den Dauen 6
53117 Bonn
www.muko.info

Therapieoptionen bei der Polycythaemia vera

Die Polycythaemia vera (PV) gehört zur Gruppe der Philadelphia-Chromosom negativen chronischen Myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Neben der PV werden die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Primäre Myelofibrose (PMF) zu den klassischen Philadelphia-Chromosom-negativen MPN eingeordnet. Die PV ist eine seltene Erkrankung, mit einer Inzidenz zwischen 0,4 und 2,8 % pro 100 000 Einwohner pro Jahr in Europa. Das mediane Lebensalter bei Erstdiagnose liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen. Die Erkrankung ist nach aktuellen Erkenntnissen nicht vererbbar, dennoch sind familiäre Häufungen beschrieben worden. Die Polycythaemia vera ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle, die in erster Linie zu einer Proliferationssteigerung von Erythrozyten, aber auch von Granulozyten und Thrombozyten führt, ohne dass ein physiologischer Stimulus vorliegt. Außer der unkontrollierten Erythrozytose, ist bei der PV die Expression proinflammatorischer Zytokine gesteigert. Dadurch kommt es zum Auftreten sogenannter konstitutioneller Symptome und zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Der Verlauf der PV ist relativ günstig. Die Erkrankung kann in eine aggressivere Form, eine sekundäre Myelofibrose, transformieren. Seltener ist auch ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie möglich. Unbehandelt ist die Lebenserwartung der Patienten gegenüber der gesunden gleichaltrigen Bevölkerung verkürzt und liegt median bei 14,1 Jahren.

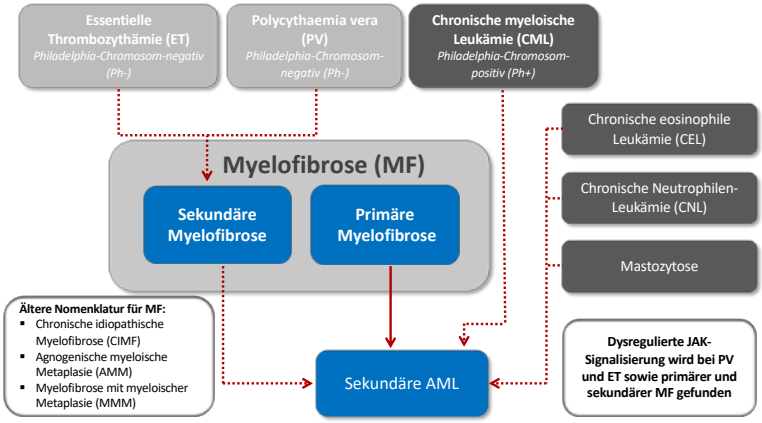
Pathogenese und Pathophysiologie

Die genauen Ursachen der PV sind unbekannt. Eine Punktmutation der autoinhibitorischen Pseudokinasedomäne der Tyrosinkinase JAK2 spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese. Der Austausch von Valin durch Phenylalanin (V617F) führt zur konstitutiven Aktivierung der Kinase. Die JAK-Tyrosinkinasen haben eine wichtige Funktion hinsichtlich der Proliferationsregulation hämatopoetischer Zellen. Durch die Bindung spezifischer Zytokine an den jeweiligen Zytokin-Rezeptor werden die JAK2-Proteine in der Zelle phosphoryliert. Das JAK2-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 lokalisiert. Die JAK2 V617F-Mutation entspricht einer Punktmutation im Exon 14 des JAK2-Gens.



Dr. med. Michaela Schwarz

Bei den meisten Patienten mit PV (ca. 98 %) ist eine JAK2V617F-Mutation nachweisbar. Durch die Mutation ist die Regulation des JAK/STAT-Signalweges überaktiviert. Die JAK2 V617F-Mutation und andere Mutationen der JAK2-Tyrosinkinase führen zu einer Liganden-unabhängigen Aktivierung mit unkontrollierter Proliferation hämatopoetischer Zellen. Im Falle der PV steht die gesteigerte, EPO-unabhängige Proliferation der Erythropoese im Vordergrund. Ausschließlich bei der PV konnte eine Mutation im Exon 12 des JAK2-Gens (2–4 %) identifiziert werden.



Klinisches Bild mit schwieriger und meist später Diagnose

Eine, besonders initial, diffuse Symptomatik und ein unspezifisches Beschwerdebild können die Diagnose erschweren, so dass die PV vor allem in der frühen Phase nicht selten unerkannt bleibt. Das Spektrum klinischer Symptome ist vielfältig und kann sich im Verlauf der Erkrankung verändern. Die andauernde Polyglobulie führt durch eine Steigerung des Hämatokrits und der Blutviskosität zu Mikrozirkulationsstörungen und einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Abdominelle Thrombosen, insbesondere der Pfortader, Milz- oder Lebervenen (Budd-Chiari Syndrom), aber auch der Mesenterial- und Nierenvenen können als Erstmanifestation einer PV auftreten. Zur Entstehung thromboembolischer Komplikationen tragen neben dem erhöhten Hämatokritwert und der gesteigerten Leukozyten- und Thrombozytenzahl eine Reihe thrombogener und proinflammatorischer Zytokine bei, die zur Aktivierung von Gefäßendothel, Gerinnungssystem, Leukozyten und Thrombozyten führen.

Zu den häufigsten Beschwerden zählen die Fatigue, bei bis zu 90 % der Patienten, aquagener Pruritus (Juckreiz nach Kontakt mit Wasser, ca. 65 % der Patienten), Schlaflosigkeit und Nachtschweiß. Durch Mikrozirkulationsstörungen kann es zum Auftreten von Knochenschmerzen, Sehstörungen, Schwindel, Tinnitus, Kopfschmerzen, Parästhesien und transienten ischämischen Attacken kommen.

Eine ausgeprägte Thrombozytose über 1000/nl kann zu Blutungsereignissen durch ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom führen. Die hohe Thrombozytenzahl bewirkt eine Resorption und Proteolyse der großen von-Willebrand-Multimere.

Diagnostik und Differentialdiagnostik

Zur Abklärung einer Polyglobulie sollten folgende Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden:

- Relative Erythrozytose
  Dehydratation, Androgene, Diuretika, Alkoholismus, Rauchen
- Absolute Erythrozytose
  Hypoxie, CO-Intoxikation, hochaffines Hämoglobin, Höhenaufenthalt, pulmonale oder kardiale Erkrankungen, Schlafapnoe, Hepatopulmonales Syndrom

- Nierenerkrankungen
  Nierenarterienstenose, Glomerulosklerose und -nephritis, Nierentransplantation
- Tumoren
  Niere, Leber, Zerebelläres Hämangioblastom, Uterus myomatosus, Nebennierentumoren, Phäochromozytom
- Medikamente
  Androgene, Erythropoetin u.a.
- Familiäre Erkrankungen
  EPO-Rezeptor-Mutation, Von-Hippel-Lindau-Mutation, HIF2α-Mutationen

Gesicherte Risikofaktoren für Thromboembolien und Parameter für die Stratifizierung sind ein Alter >60 Jahren und eine stattgehabte arterielle oder venöse Thrombose. Daraus leiten sich die entsprechenden Risikogruppen ab. Ein niedriges Risiko liegt vor, bei einem Alter unter 60 Jahren und ohne thromboembolisches Ereignis. Ein hohes Risiko, bei einem Alter ≥60 Jahre und/oder Thromboembolie in der Vergangenheit. Der natürliche Krankheitsverlauf der PV umfasst zwei Stadien. Eine hyperproliferative chronische Phase, mit gesteigerter Myeloproliferation, Splenomegalie, arteriellen oder venösen Thromboembolien, bei bis zu 40 % der Patienten. Bei unbehandelter PV sind diese bei über 60 % die häufigste Todesursache. In der Spätphase kommt es zum Rückgang der Erythrozytose, einer Zunahme der Splenomegalie und Knochenmarkfibrose, mit Transformation in eine Post-PV-Myelofibrose oder akuten Leukämie. Die Gesamtrate an Post-PV-MF liegt nach 20 Jahren bei etwa 50 %. Der Übergang in eine akute Leukämie ist mit 4 % selten.

Therapieziele und Therapieoptionen

Die Therapieziele bei der PV sind vor allem die Kontrolle der Hyperproliferation durch dauerhafte Absenkung des Hämatokrits auf <45%, die Linderung konstitutioneller Symptome und der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Spätkomplikationen (thrombembolische Ereignisse, Transformation).

Erstlinientherapie mit Phlebotomien und Zytoreduktion

Es sollte eine konsequente Einstellung des Hämatokrits unter 45 % angestrebt werden. Aderlässe sind die schnellste und einfachste Maßnahme zur Absenkung des Hämatokritwertes zur Beseitigung der Hyperviskosität. Empfohlen sind isovolämische Aderlässe von ca. 500 ml je nach individueller Verträglichkeit bis der Hämatokrit unter 45 % eingestellt ist. Durch eine randomisierte Studie belegt (CYTO-PV), konnte durch eine stringente Einstellung des Hämatokrits unter 45 % und eine Normalisierung der Leukozytenzahl eine signifikante Absenkung der Thromboembolierate und der Mortalität erreicht werden. Eine eisendefizitäre Hämatopoese wird angestrebt. Der zunehmende Eisenmangel ist nicht selten von einem Thrombozytenanstieg begleitet. Längerfristig benötigt der überwiegende Anteil der Patienten eine zytoreduktive, immunmodulierende oder JAK-inhibitorische Therapie zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation.

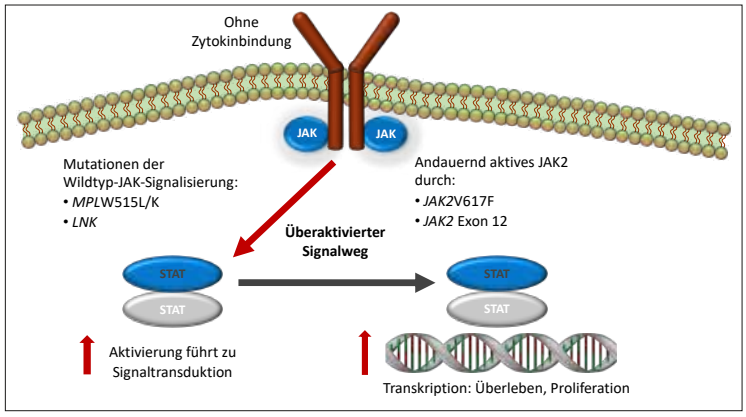
Phlebotomien und die Applikation niedrig dosierter Acetylsalizylsäure sind Standardtherapien bei Patienten mit einem niedrigen Risiko. Bei erhöhtem Risiko erfolgt leitliniengerecht eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea (15-20 mg/kg KG/Tag) oder eine immunmodulierende Therapie mit Interferon-alfa. Phlebotomien können den Hämatokritwert rasch absenken, allerdings steigt er im Verlauf wieder an. Dieser wellenförmige Hämatokritverlauf geht mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien einher. Zudem kommt es nur selten zu einer Besserung der typischen konstitutionellen Symptome durch die Aderlasstherapie. Der Bedarf an Phlebotomien trotz ausreichender zytoreduktiver Therapie weist auf eine mögliche Resistenz hin. Jeder Vierte unter Hydroxyurea-Therapie ist betroffen.

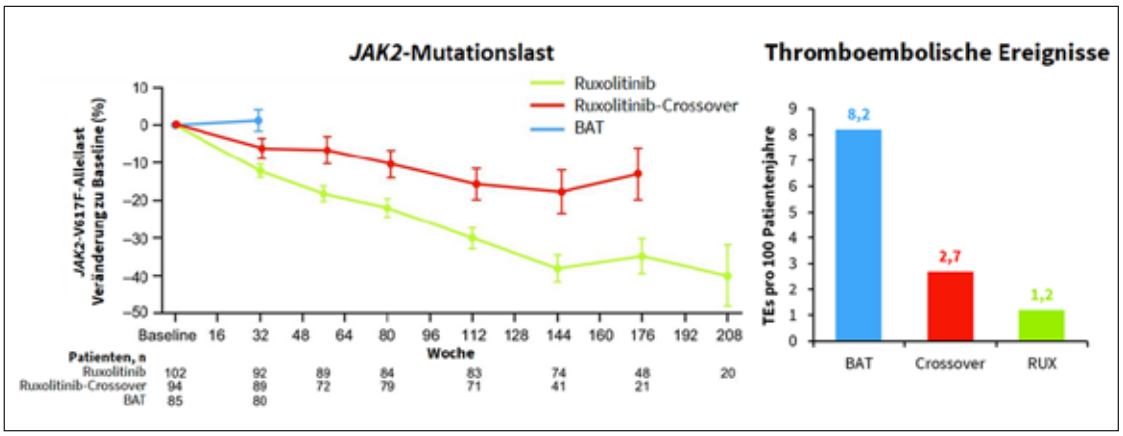
Zweitlinientherapie mit Januskinase-Inhibitoren und pegyliertem Interferon

Bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber der primären Therapie oder nicht beherrschbarer klinischer Symptomatik, ist eine Therapieumstellung indiziert. Für Patienten, bei denen HU nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird, ist in Deutschland der bislang einzige JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib zugelassen. Ruxolitinib kann kontrollierend in den dysregulierten JAK/STAT-Signalweg eingreifen, indem es an die Januskinasen 1 und 2 bindet und deren Aktivität hemmt. Die Substanz war in zwei Studien (RESPONSE und RESPONSE-II) einer besten verfügbaren Therapie (BAT) signifikant in verschiedenen Endpunkten überlegen: Reduktion der Splenomegalie, Hämatokrit-Kontrolle ohne Phlebotomiebedarf, hämatologische Komplettremission, Symptomkontrolle (MPN-SAF) und Lebensqualität. Die Startdosis betrug 10mg zweimal täglich und konnte im Verlauf der Studie angepasst werden, um einen Hämatokritwert unter 45 % zu erreichen, die Milzgröße zu reduzieren, sowie die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen zu normalisieren. In der Ruxolitinib-Gruppe kam es im Vergleich zu BAT bis Woche 32 zu Verbesserungen aller krankheitsrelevanten Symptome. 24 % der Patienten vs. 9 % der Kontrollgruppe, erlangten eine komplette hämatologische Remission. Die als besonders belastend empfundenen Symptome Fatigue, aquagener Pruritus sowie Nachtschweiß konnten unter Ruxolitinib deutlich verbessert werden. Bei 60 % vs. 20 % (Ruxolitinib vs. BAT) entsprach der Hämatokrit dem Zielwert. Die Phlebotomie-Rate war mit 62,4 % bei BAT circa dreimal so hoch wie unter Ruxolitinib (19,8 %). Auch bei der Splenomegalie gab es statistisch signifikante Unterschiede: bei 38 % versus 1 % (Ruxolitinib vs. BAT) wurde eine Reduktion des Milzvolumens (≥ 35 %) festgestellt.

Signifikante progressive Allellast-Redukion unter Ruxolitinib

Eine explorative Analyse der Zulassungsstudie RESPONSE konnte über einen Zeitraum von 4 Jahren unter Ruxolitinibtherapie eine signifikante Reduktion der JAK2-V617F-Allellast um bis zu 40 % zeigen (Abb. 1 links). Auch nach Crossover von der besten verfügbaren Therapie (BAT) auf Ruxolitinib in Woche 32, lag die Reduktion bei bis zu 18 %. Dieses molekulare Ansprechen war unabhängig davon, wann im Krankheitsverlauf mit der JAK-Inhibitor-Therapie begonnen wurde und ob eine vorherige Therapie mit Interferon stattgefunden hatte. Gleichzeitig war in der 5-Jahres-Auswertung der Studie die Rate an thromboembolischen Ereignissen im BAT-Arm knapp 7× höher als im Ruxolitinib-Arm (Abb. 1, rechts).





Links: Veränderung der JAK2-V617F-Allellast mit Ruxolitinib und BAT sowie nach Crossover von BAT auf Ruxolitinib (in Woche 32) im Vergleich zur Baseline. Rechts: 5-Jahres-Daten der RESPONSE-Studie. Die Rate an thromboembolischen Ereignissen nimmt unter Ruxolitinib ab (36) TEs: thromboembolische Ereignisse; BAT: beste verfügbare Therapie; RUX: Ruxolitinib

Signifikante Korrelation zwischen Allellast und Thromboembolien

In einer Studie mit 173 PV-Patienten zeigte sich, dass bei hoher Allellast (>75 %) das Risiko für thromboembolische Komplikationen im Vergleich zur Referenzpopulation um das 3,56-fache erhöht war (95 % KI, 1,47–7,1; p = 0,004). Eine randomisierte Therapiestudie (MAJIC) konnte zeigten, dass Thrombosen bei Patienten ohne molekulares Ansprechen signifikant häufiger waren als bei jenen, die mit einer Allellast-Reduktion auf die Therapie ansprachen (p = 0,01). Ein molekulares Ansprechen wurde dabei sowohl im Ruxolitinib- als auch im BAT-Behandlungsarm beobachtet, war jedoch unter Ruxolitinib häufiger (29 % vs. 18 % unter BAT). Eine Reduktion der Allellast scheint thromboembolischen Ereignissen vorzubeugen, worauf klinische Daten zum JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib hindeuten.

Die Therapieoption mit pegyliertem Interferon-alpha ist als Alternative für diese Indikation zugelassen worden und erzielt bei jüngeren Patienten gute hämatologische und molekulare Ansprechraten. Schon lange ist bekannt, dass Interferon-alpha erhöhte hämatologische Parameter und die Splenomegalie reduzieren und die polyklonale Hämatopoese wiederherstellen kann. Eine besondere Zielgruppe für IFN sind jüngere Patienten mit Kinderwunsch. Die Anpassung der IFN-Dosis erfolgt nach Blutbild und Verträglichkeit.

Die neue Formulierung des pegylierten IFN (Ropeginterferon alfa-2b) mit längerer Wirkdauer erlaubt eine Applikation in 14-tägigem Abstand. Die Zweijahresdaten einer prospektiven randomisierten Studie (PROUD-PV) bei unbehandelten oder mit Hydroxyurea vorbehandelten Patienten zeigten eine signifikante Überlegenheit von Ropeginterferon Alfa-2b (AOP2014; PegIFN) gegenüber Hydroxyurea oder bester verfügbarer Therapie (BAT) hinsichtlich der Rate an kompletter hämatologischer Remission sowie der Reduktion der Allel-Last. In die Studie wurden 254 behandlungsnaive Patienten oder mit HU vorbehandelte, aber nicht HU-resistente Patienten eingeschlossen. Nach 24 Monaten lag die Rate der Patienten mit einer kompletten hämatologischen Remission im PegIFN-Arm bei 70,5 % und im HU/BAT-Arm bei 49,3 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Ein mit CHR und Symptomverbesserung definierter zusammengesetzter Endpunkt wurde nach 24 Monaten im PegIFN-Arm bei 49,5 % und im HU/BAT-Arm bei 36,6 % (p=0,1183) erreicht. Besonders bemerkenswert war der Unterschied in beiden Armen in Bezug auf das molekulare Ansprechen. Eine partielle molekulare Response der JAK2- V617F-Allellast wurde bei 69,6 % der mit PegIFN behandelten Patienten, aber nur bei 28,6 % im Kontrollarm beobachtet (p=0,0046). Hämatologische Toxizitäten waren häufiger im Kontrollarm und Anstiege der GGT häufiger im PegIFNArm zu verzeichnen.

Die bislang einzige kurative Therapieform bei MPN ist die allogene Stammzelltransplantation. Aufgrund des günstigen Verlaufes wird diese Option allerdings sehr selten notwendig. Bei Übergang in eine akute Leukämie sollte eine allogene Transplantation angestrebt werden.

Kinderwunsch und PV

In dieser Situation ist jede Schwangerschaft eine Hochrisikoschwangerschaft, die durch engmaschige interdisziplinäre Überwachung an einem spezialisierten Zentrum geführt werden sollte. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Früh- und Spätaborte. Während der Schwangerschaft ist die Applikation von niedrig dosiertem ASS empfohlen. Bei vorbekannten Thrombosen ist eine Kombination mit niedermolekularem Heparin prinzipiell möglich, welches bis sechs Wochen postpartal fortgesetzt werden sollte.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Dr. med. Michaela Schwarz**
Oberärztin und Ärztliche Leitung des Medizinischen Versorgungszentrums
Charite-Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
https://haema-onko-cvk.charite.de

Cerebrotendinöse Xanthomatose

Eine seltene Lipidspeicherkrankheit



Die Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX) ist eine seltene, autosomal-rezessive Lipidspeicherkrankheit. In Europa geht man von einer Prävalenz von 1: 50.000 aus. Mutationen im Gen der mitochondrialen Sterin 27-Hydroxylase führen zu einer drastisch eingeschränkten Gallensäurensynthese, gefolgt von einem Überschuss des Cholesterinmetaboliten Cholestanol, welcher sich in allen Geweben, einschließlich im Gehirn, in Form von Xanthomen anreichert.

Einleitung

CTX sollte vermutet werden, wenn die Patienten chronische Diarrhö, juvenile bilaterale Katarakte, tendinöse Xanthome sowie neurologische und psychiatrische Veränderungen im Kindes- und Jugendalter zeigen. Nur eine frühzeitige Diagnose mit sofort einsetzender oraler Gabe der fehlenden Gallensäure - der Chenodesoxycholsäure (CDCA) - kann klinische Verschlechterungen verhindern. Der progressive Krankheitsverlauf zeigt sich äußerst fatal, insbesondere in Bezug auf die motorischen und neurologischen Auffälligkeiten wie Bewegungsstörungen, intellektuelle Beeinträchtigung, Autismus, Verhaltensauffälligkeiten bis zur Demenz. Da die für diese Erkrankung charakteristischen Anzeichen und Symptome nicht spezifisch für CTX sind, ist die CTX deutlich unterdiagnostiziert und gehört daher zu den seltenen Erkrankungen.

Ätiopathogenese

Das Cytochrom P450 (Cyp) 27A1 ist ein mitochondriales Enzym und katalysiert Hydroxylierungsreaktionen in der Umwandlung des lipophilen Cholesterins zu polaren, wasserlöslichen Gallensäuren. Mutationen im CYP27A1-Gen (EC 1.14.15.15) resultieren in einer drastisch eingeschränkten Bildung an primären Gallensäuren wie Cholsäure und insbesondere Chenodesoxycholsäure. Stattdessen kommt es zur vermehrten Synthese von Gallenalkoholen, die über die Niere oder den Darm ausgeschieden werden. Die gesteigerte Produktion von Cholestanol aus angereicherten Gallensäurevorstufen führt zur Ablagerung dieser Substanz im Gewebe, hauptsächlich in der weißen Substanz des Zentralen Nervensystems (zerebrotendinöse Xanthome), in den Augenlinsen (Katarakte) und in Sehnen (tendinöse Xanthome). Wegen fortschreitender Degeneration der weißen Substanz des Nervensystems gehört diese Erkrankung auch zur Gruppe der Leukodystrophien.

Epidemiologie

Bereits 1937 wurden erstmalig zwei von dieser Erkrankung betroffene Kusinen beschrieben. Zunächst wurde die Krankheit nach ihren Entdeckern mit Van-Bogaert-Scherer-Epstein-Syndrom benannt. Wegen der abnorm hohen Gehalte an dem 5α-gesättigten Cholesterinmetaboliten Cholestanol in Plasma und im Gewebe erscheint sie auch unter der Bezeichnung Cholestanolose. Einige hundert Fälle von CTX (Online Mendelian Inheritance in Man® [OMIM®] #213700) sind inzwischen beschrieben, aber die Anzahl von nicht- oder fehldiagnostizierten Fällen ist unbekannt. Die Prävalenz in Europa wird auf 1:50.000 geschätzt. Über 100 verschiedene Mutationen wurden zwischenzeitlich bei Patienten mit CTX identifiziert.

Klinische Präsentation

CTX hat einen langsamen und progressiven Verlauf mit verschiedenartigen klinischen Präsentationen. Die hauptsächlichen klinischen Merkmale sind sehr frühzeitig auftretende Linsentrübungen auf beiden Augen (88 % aller Patienten). Daher sollte bei juvenilem Katarakt auch stets an CTX gedacht werden! Hinzu kommen schwierig zu behandelnder, schon beim Neugeborenen einsetzender chronischer Durchfall (50 %), progressive neurologische Zeichen und Symptome (Pyramidenbahn betreffend, 77 %; Kleinhirn betreffend, 62 %), sowie Sehnenxanthome (69 %). Die frühesten klinischen Anzeichen, die mit CTX assoziiert sind, sind hauptsächlich nicht-neurologischer Art wie eine neonatale Cholestase-bedingte Gelbsucht. Katarakte und Sehnenxanthome reflektieren die Anhäufung von Cholestanol und Cholesterin im betroffenen Gewebe. Sie müssen aber nicht bei allen Patienten mit CTX auftreten. Die bilateralen Katarakte gehen meist der Xanthombildung und dem Auftreten neurologischer Symptome voraus. Die Sehnenxanthome betreffen meist die Achillessehnen, sie können aber auch an Fingerstrecksehnen, als tuberöse Ablagerungen im Bereich der Tibia, dem Trizeps und



Apl.-Prof. Dr. Dr. rer. nat. Dieter Lütjohann



Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer

Symptome bei Kindern
Hauptsymptome:
- Chronischer Durchfall
- beidseitiger Grauer Star (juvenile, nicht angeborene Katarakte)

Weitere Symptome:
- Verlängerte Neugeborenengelbsucht
- Entwicklungsstörungen
- Verhaltens- und Lernstörungen
- Sehbeeinträchtigungen wie verschwommenes Sehen bis zu Sehverlust
- Autismus-Spektrum Störung
- Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
- Epilepsie

Symptome beim Erwachsenen
Hauptsymptome:
- Neurologische Probleme wie Lernstörungen, Krampfanfälle, Demenz und atypisches Parkinson-Syndrom
- Xanthome (Hände, Füße, Achillessehne, Tibia, Ellenbogen, Knie, Cerebrum, Cerebellum)
- Psychiatrische Syndrome wie Verhaltensänderungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Aggression und Depression
- Erhöhte Steifigkeit, langsame Bewegungen, Gangataxien

Weitere Symptome:
- Atherosklerose
- Osteoporose und Frakturen

den plantaren Oberflächen der Füße auftreten. Tuberöse Xanthome liegen subkutan in den Ellbogen, Knien und Handoberflächen aber auch im Gehirn vor. Eine Hohlfuß-Deformation ist eine weitere generell konsistente Besonderheit der CTX.

Neurologische Dysfunktionen sind Symptome, die die Patienten besonders schwächen. Diese treten häufig schon beim Jugendlichen auf und verschlechtern sich über die Zeit. Die neurologischen Dysfunktionen sowie die Kataraktbildung unterscheiden CTX von anderen Lipiderkrankungen (z. B. familiäre Hypercholesterinämie oder Sitosterinämie), die ebenfalls Ablagerungen von Cholesterin oder pflanzlichen Sterinen in Xanthomen und ein erhöhtes Cholestanol im Serum zeigen.

Bei CTX-Patienten werden unterschiedliche neurologischer Befunde beschrieben:
- Entwicklungsverzögerungen
- Intellektuelle Defizite und kognitive Einschränkungen
- Pyramidalbahnzeichen (Spastizität, Hyperreflexe, Babinski-Reflex)
- Kleinhirnsymptomatik (Gangataxie, Dysarthrie, Nystagmus)
- Epileptische Krampfanfälle
- Atypisches Parkinsonsyndrom mit Spastizität und Tremor
- Periphere Neuropathie
- Demenz

Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität können Leitsymptome bei Kindern sein. Epileptische Krampfanfälle treten ebenfalls im Kindesalter auf. Es werden aber auch einige weitere, jedoch seltener auftretende klinische Besonderheiten in CTX gesehen. Hierzu gehören die Osteoporose und ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche, obwohl die Serumwerte an Kalzium, Phosphat und Vitamin D im normalen Bereich liegen. Neben Katarakten können optische Neuropathien, optische Atrophie und frühzeitige retinale Seneszenz auftreten. Pulmonäre Manifestationen und Xanthome im Lungengewebe sowie frühe Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen können ebenfalls mit dieser Lipidspeicherkrankheit einhergehen.

Diagnose und biochemische Tests

CTX wird grundsätzlich auf klinischen Befunden, biochemischen Untersuchungen, Neuroimaging und molekulargenetischer Analyse beruhend diagnostiziert. Wie schon erwähnt, variieren die klinischen Präsentationen bedeutsam in Art, Stärke und dem zeitlichen Auftreten der Symptome. Dies kann zu nicht-diagnostizierten Fällen oder verzögerten Diagnosen führen. Erstmaliges Auftreten von Symptomen in Kindheit oder Jugend (Onset: 9-19 Jahre) ist nicht immer gegeben. Häufig wird eine (zu) späte Diagnose erst im Erwachsenenalter (34-38 Jahre) gestellt. CTX-Patienten, die keine deutlichen körperlich sichtbaren Zeichen wie Sehnenxanthome aufweisen, werden häufig nicht richtig diagnostiziert. Die CTX wird oftmals mit einer Multiplen Sklerose, peripheren Neuropathie, mentalen Verwirrtheit oder anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen verwechselt.

Eine einfache Blutentnahme zur Differentialdiagnostik sichert den Befund. Ein positiver erhöhter Cholestanolgehalt im Serum ist das wichtigste Kriterium für das Vorliegen einer CTX. Es wurde vorgeschlagen, dass die Anwesenheit von 2 der folgenden 4 Merkmale (frühe Katarakte, nicht-behandelbare chronische Durchfälle, progressive neurologische Zeichen und Sehnenxanthome) durch biochemisches Screening für CTX bestätigt werden sollen. Unerklärliche, nicht angeborene bilaterale Katarakte, besonders bei Kindern und Jugendlichen, müssen vom Ophtalmologen differentialdiagnostisch hinterfragt und abgeklärt werden. Insbesondere die Kombination von jugendlichen Katarakten und chronischer Diarrhö ist charakteristisch für die Cerebrotendinöse Xanthomatose. Zusätzliche psychiatrische Auffälligkeiten wie Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, Irritabilität, Aggression oder Trotzverhalten sollten eine weitere Evaluierung zur Folge haben, besonders im Zusammenhang mit Konsanguinität. Ein Verdachtsindex wurde entwickelt, durch welchen Indikatoren wie Familie und gemeinsame systemische und neurologische Merkmale als sehr stark (100; Geschwister mit CTX oder Sehnenxanthome), stark (50; juvenile Katarakte oder Ataxie) oder als moderat (25; frühe Osteoporose oder Epilepsie) klassifiziert werden. Ein Gesamtscore größer als 100 sollte eine Cholestanolbestimmung im Serum zur Folge haben, während erhöhtes Cholestanol im Serum oder ein Gesamtscore über 200 mit einem sehr starken oder mehreren starken Indikatoren mit einer Genanalyse assoziiert ist.

Weitere biochemische Befunde bestätigen die Diagnose „CTX". Die Konzentrationen an Cholestanol sind nicht nur im Plasma, sondern auch im Liquor, in Xanthomen und in der Gallenflüssigkeit erhöht. Die Messung von Cholestanol mittels Gaschromatographie oder Flüssigkeitschromatographie wird häufig als wichtigster diagnostischer Test genutzt. Erhöhte Gehalte an Gallenalkoholen werden bei CTX in der Galle, im Stuhl, im Urin und im Plasma als weitere Marker gefunden und sind somit das beste, sekundäre Testelement. In massenspektrometrischen Untersuchungen von Plasma oder Liquor in Speziallabors können noch weitere biochemische Auffälligkeiten detektiert werden. CDCA ist bei CTX Patienten in der Galle und im Serum kaum vorhanden. Die Konzentrationen der Gallensäurenvorstufen 7α-Hydroxycholesterin und

seiner Folgeprodukte 7α-Hydroxy-4-cholesten-3-on oder 7α, 12α-Dihydroxy-4-cholesten-3-on sind im Vergleich zum Gesunden im Plasma stark erhöht. Das Oxysterol 27-Hydroxycholesterin ist im Plasma unter 3 ng/ml oder nicht nachweisbar. Gallensäurenvorstufen können sich in Leberbiopsien als mikroskopische Ablagerungen im histologischen Leberbefund zeigen. Die biochemischen Befunde sollten immer durch molekulargenetische Untersuchungen bestätigt werden. Dies sowohl in Einzelgentestungen als auch in multiplen Panels, die CYP27A1 einschließen.

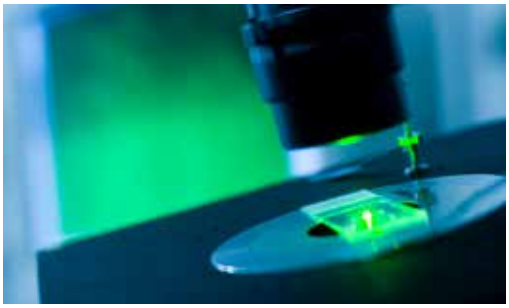
Besonderheiten im zentralen Nervensystem eines CTX-Patienten können häufig durch bildgebende Verfahren oder Elektroenzephalographie dargestellt werden. Magnetresonanztomographische Untersuchungen zeigen zerebrale und zerebelläre Atrophie, extensive Läsionen der weißen Substanz des Rückenmarks und bilaterale Hyperintensität des Nukleus dentatus. Computertomographische Anomalitäten schließen eine geringe Dichte der weißen Substanz oberhalb und unterhalb des Kleinhirnzeltes ein.

Behandlung

Die Gabe von Chenodesoxycholsäure stellt die Standardtherapie zur Behandlung von CTX-Patienten dar. Ursprünglich wurde die Chenodesoxycholsäure für die Behandlung von Gallensteinleiden eingesetzt. Als Gerald Salen 1971 das Defizit an CDCA erkannte, wurde die orale Gabe von CDCA eingeführt und erwies sich als das geeignete Mittel, die biochemischen Anomalitäten zu korrigieren und die klinischen Symptome bei einigen CTX-Patienten zu verbessern. Alternative Behandlungen wurden ebenfalls ausprobiert. Hierzu gehörte die orale Gabe von hydrophilen Gallensäuren, Clofibrat und Statinen. Alle mit mässigem Erfolg. Ebenso die Gabe von Cholsäure; diese zeigte nur eine geringe Effizienz und wurde nicht weiter verfolgt. Auch der Einsatz der LDL-Apherese wurde in Einzelfällen mit Erfolg eingesetzt. Die CDCA-Gabe reduziert durch direkte Hemmung der Cholesterin-7α-Hydroxylase (CYP7A1; EC 1.14.14.23) den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Gallensäurensynthese. CDCA steuert die Umwandlung von Cholesterin in 7α-Hydroxycholesterin mit darauffolgender Hemmung der Cholesterinbiosynthese. Die Unterdrückung der CYP7A1 reduziert die Produktion von Cholestanol und normalisiert den Gehalt an seinen Folgeprodukten. Die Gabe von CDCA ist hier der Cholsäure weit überlegen, um die biochemischen Anomalitäten und klinischen Anzeichen bei CTX zu verbessern.

Über viele Jahre bestehende, unbehandelte Symptome sind irreversibel. Bestenfalls können bei einer späten Diagnosestellung die körperlichen und neurologischen Manifestationen durch eine adäquate Medikation stabilisiert werden. Eine frühe und somit rechtzeitige Diagnostik und schnellstmögliche Therapie schützt den Patienten vor Multiorganschäden und einer weiter fortschreitenden Symptomatik.

Bisher wurden nur sehr wenige Nebenwirkungen wie hepatotoxische Ereignisse bei der Behandlung



von CTX-Patienten mit CDCA berichtet. Selbst bei schwangeren CTX-Patientinnen wird die Fortsetzung zur Einnahme von CDCA empfohlen, während das Absetzen der Medikation Fehlgeburten bedingen kann. CDCA wurde durch die Europäische Arzneimittel-Agentur als Orphan Drug zur Therapie bei CTX zugelassen. Die normale Dosis beim Erwachsenen ist 750 mg/Tag, bei Kindern sollten 15 mg/kg verwendet werden. CDCA sollte auf drei tägliche Einnahmen verteilt zur Langzeitbehandlung eingesetzt werden, da die Medikation unbedingt notwendig ist, um die therapeutischen Effekte aufrecht zu erhalten. Unter der Therapie sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Die Verordnung von CDCA ist seit Zulassung als Orphan Drug für die Behandlung von CTX formal unproblematisch. Vor Zulassung als Orphan Drug war dies ein sog. „off label use" und die Jahrestherapiekosten führten zu teils langwierigen Auseinandersetzungen mit den Kostenträgern.

Generell, sollten während der CDCA-Therapie neurologische und neuropsychologische Untersuchungen, die Bestimmung des Plasma-Cholestanolgehaltes, MRT-Darstellungen vom Gehirn, EEG und Gesamtknochendichte jährlich durchgeführt werden. Es kann im Einzelfall bis zu 2 Jahren dauern, bis sich der Plasmacholestanolgehalt normalisiert. Zusätzlich ist die Bestimmung von 7α-Hydroxycholesterin oder auch 7α-Hydroxy-4-cholesten-3-on ein sensitiverer Indikator für den Behandlungserfolg. Die Evidenz eines verbesserten Outcomes bei früherem Beginn unterstreicht die Notwendigkeit für ein besseres Erkennen und eine frühere Diagnose bei Patienten mit CTX, um die Morbidität und Mortalitätsraten zu senken.

Zweifelsohne sollte CTX als behandelbare Stoffwechselerkrankung in das universale Neugeborenen-Screeningprogramm durch validierte Bestimmungsmethoden von Cholestanol und Gallensäurenvorstufen aus getrockneten Blutstropfen eingeschlossen werden.

Weiterführende Studien sollen eine Antwort auf die Frage geben, weshalb die Krankheit beim Erwachsenen oftmals recht unterschiedlich verläuft und in Einzelfällen auch dann fortschreiten kann, selbst wenn die Therapie biochemisch scheinbar optimal verläuft. Die dramatischen Fortschritte im Bereich der Gentherapie lassen hoffen, dass wir in nicht allzu langer Zeit völlig neuartige Therapieoptionen für Patienten mit CTX haben werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Apl.-Prof. Dr. Dr. rer. nat. Dieter Lütjohann**
Leitung Labor für spezielle Lipiddiagnostik
Prof. Frans Stellaard (PhD)
Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de/ikp/forschung/ag-luetjohann

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

■ **Weitere Informationen**

www.achse-online.de
www.se-atlas.de
Weitere Informationen durch die Redaktion:
www.ctxawareness.com/de



„Engineered Human Myocardium“

Herzpflaster als Therapieoption bei Herzmuskelschwäche

Obgleich das Fortschreiten einer Herzmuskelschwäche medikamentös verlangsamt werden kann, kommt es auch unter optimaler medizinischer Behandlung nicht zu einer Regeneration des defekten Herzmuskels. Herzmuskelzelltod und Fibrosierung (z. B. nach Herzinfarkt), führen zu einer dauerhaften und typischerweise zunehmenden Schwächung der Pumpfunktion. Mechanische Unterstützungssysteme und schlussendlich die Herztransplantation stellen die letzten Behandlungsoptionen für Patienten mit stark eingeschränkter Pumpleistung des Herzens dar.



Prof. Dr. med. Wolfram-Hubertus Zimmermann



Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß

Aufgrund eines erheblichen Spektrums an Nebenwirkungen mechanischer Unterstützungssysteme und einem nach wie vor bestehenden Mangel an Spenderorganen, ist die Suche nach sicheren und wirksamen biologischen Alternativen mit unbegrenzter Verfügbarkeit naheliegend. Die Ergebnisse aus nahezu 30 Jahren wissenschaftlicher Forschung (Abbildung 1) zur Implantation von Herzmuskelzellen über gezüchtete Herzpflaster als sinnvolle Therapieoption für Patienten mit einer Herzmuskelschwäche sollen in dieser Übersichtsarbeit thematisiert und vorgestellt werden.

Im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen wird dieser Therapieansatz seit Anfang 2021 im Rahmen der BioVAT-HF Studie geprüft. Am Institut für Pharmakologie und Toxikologie sind dafür die wissenschaftlichen Grundlagen gelegt worden, die nun in enger Zusammenarbeit mit den Kliniken für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie sowie Kardiologie und Pneumologie bei einer ausgewählten Patientenklientel zum Einsatz kommen. Das Universitäre Herzzentrum Lübeck und das Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen sind ebenfalls rekrutierende Zentren der BioVAT-HF-Studie.

Herzpflaster werden aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) hergestellt, die im Auftrag der amerikanischen Gesundheitsbehörde (National Institutes of Health) durch Reprogrammierung entwickelt wurden. Die Repairon GmbH, eine Ausgründung aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie, hat diese Zellen importiert und in enger Zusammenarbeit mit der Universitätsmedizin Göttingen charakterisiert sowie für eine Anwendung am Patienten gemäß deutschem Arzneimittelgesetz qualifiziert. Umfangreiche Testungen sowie klassische Sicherheitsprüfungen bildeten die Grundlage für eine tiefgreifende Risiko-Nutzen-Bewertung. Der Antrag auf Zulassung der weltweit ersten klinischen Prüfung von Herzpflastern wurde im Mai 2020 bei der zuständigen Bundesbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), gestellt. Im Dezember 2020 erfolgte die Genehmigung. Über einen minimal-invasiven Zugang (linkslaterale Thorakotomie) werden Herzpflaster auf das Herz aufgebracht und über epikardiale Nähte fixiert. Das Überleben der Herzmuskelzellimplantate muss durch eine parallele Einnahme von Immunsuppressiva sichergestellt werden. Bestätigen sich die Ergebnisse aus präklinischen Studien, wird die Implantation eines Herzpflasters bei Patienten mit Herzmuskelschwäche zu neuem Herzmuskelgewebe (Remuskularisierung) führen. Ein therapeutischer Effekt, der durch kein anderes für die Behandlung der Herzmuskelschwäche zugelassenes Medikament erreicht wird.

Wirkmechanismus bei Herzpflaster-Implantation

Patienten mit einer diagnostizierten schweren Herzmuskelschwäche verlieren unter der Erkrankung bis zu einer Milliarde Herzmuskelzellen. Zunächst wird der Zellverlust durch Vergrößerung (Hypertrophie) der verbleibenden Herzmuskelzellen kompensiert. Auf Dauer erschöpft sich dieser Prozess und die Herzmuskelschwäche wird klinisch symptomatisch. Durch die Im-

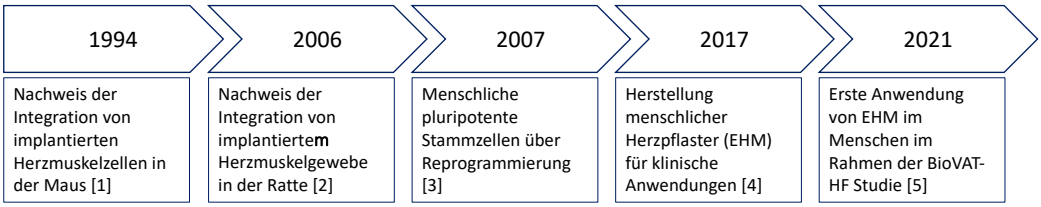


Abbildung 1: Zeitstrahl von der ersten Herzmuskelzellimplantation bis zu der ersten Anwendung von gezüchtetem Herzmuskelgewebe (sogenanntes Engineered Human Myocardium oder kurz EHM) am Patienten mit Herzmuskelschwäche.

plantation von aus iPS-Zellen gewonnenen Herzmuskelzellen über ein Herzpflaster, soll der Defekt strukturell und funktionell ausgeglichen werden. Dafür müssen die implantierten Herzmuskelzellen ein Leben lang im Takt mit dem Empfängerherzen schlagen. Das ist biologisch möglich und wird jetzt erstmalig bei Patienten mit schwerer Herzmuskelschwäche klinisch geprüft (Ein- und Ausschlusskriterien der BioVAT-HF Studie in Tabelle 1). Durch die erwartete zusätzliche Pumpleistung des Herzens soll das chronisch überlastete Patientenherz nicht nur gestärkt, sondern zugleich auch entlastet werden, um ein sogenanntes reverses Remodeling zu induzieren. Bei guten klinischen Ergebnissen, könnte sich die Anwendung von Herzpflastern auch in früheren Stadien der Herzmuskelschwäche als therapeutisch sinnvoll erweisen.

Einschlusskriterien BioVAT-HF-Studie
Herzmuskelschwäche mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF; EF ≤35%; NYHA III-IV)
Hypokinetische Herzwand als Zielbereich für das Herzpflaster
Gesundheitszustand erlaubt eine operative Intervention
Alter zwischen 18-80 Jahren
Patienten unter optimaler medizinischer Behandlung, inklusive Defibrillator mit Rhythmus-Monitor

Ausschlusskriterien BioVAT-HF-Studie
Kontraindikationen für die Einnahme von Immunsuppressiva
Hypertrophe Kardiomyopathie
Terminales Nierenversagen (GFR <30 ml/min)
Terminales Leberversagen (Child-Pugh Score >10)
Vorerkrankungen (Schlaganfall, Tumorerkrankung, Autoimmunerkrankung)

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der BioVAT-HF Studie

Herstellung der Herzpflaster

Jedes Herzpflaster wird individuell für die Anwendung im Patienten hergestellt (Abbildung 2). Dieser Prozess dauert 2-3 Monate. Benötigt werden neben Herzmuskelzellen auch Bindegewebszellen, die dann in einem definierten Verhältnis in flüssigem Kollagen aufgenommen und in eine spezielle Gussform überführt werden. So entstehen flächige Implantate von definierter Größe, die durch Übereinanderlagerung eine Fläche von etwa 100 cm^2 des Patientenherzens abdecken und die Herzwand dabei um bis zu 5 Millimeter verstärken. Grundsätzlich sind Form und Größe frei gestaltbar. Die Grundlagen für die Herstellung von Herzpflastern für die BioVAT-HF-Studie wurden über 6 Jahre und eine detaillierte Auseinandersetzung mit dem Herstellungsprozess vor dem Hintergrund der Anforderungen des Deutschen Arzneimittelgesetzes gelegt. Seit August 2020 ist die Abteilung für Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Göttingen Inhaber der bundesweit ersten Zulassung eines Herstellungsprozesses auf der Basis von pluripotenten Stammzellen für die klinische Anwendung.

Zukünftige Herausforderungen

Aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Herzmuskelzellen zeigen nach Implantation unter adäquater Immunsuppression eine vitale Funktion. Dabei fördert die Implantation über ein Herzpflaster das Anwachsen implantierter Herzmuskelzellen. Die hohe Ischämie-Toleranz von aus Stammzellen abgeleiteten und dabei entwicklungsbiologisch frühkindlichen Herzmuskelzellen kann als Grund für ein Überleben auch ohne direkte Blutversorgung angenommen werden. Dies steht im klaren Kontrast zu der ausgeprägten Ischämie-Intoleranz des erwachsenen Herzens (nach wenigen Minuten Ischämie kommt es zu einem irreversiblen Schaden, der sich klinisch als Herzinfarkt präsentiert). Herzpflaster aus pluripotenten Stammzellen können für mindestens 3 Tage bei absolutem Sauerstoffmangel ohne eine Einbuße an kontraktiler Funktion überleben. Nach Implantation kommt es zum Einwachsen körpereigener Gefäße und in der Folge zu einer Reifung der implantierten Herzmuskelzellen. Diese Sequenz der biologischen Adaptation erklärt auch, dass Herzpflasterimplantate nicht unmittelbar nach Implantation das behandelte Herz kontraktil unterstützen können. Nach etwa 1-6 Monaten kann dagegen mit einer Unterstützung der Pumpfunktion des Herzens durch die implantierten Herzmuskelzellen gerechnet werden. Dies äußert sich zunächst durch eine Stärkung der Kontraktilität der durch ein Herzpflaster unterstützten Herzwand und dann in der Folge durch eine Verbesserung der Pumpfunktion der gesamten Herzkammer. Bis zum Einsetzen einer kontraktilen Unterstützung verstärkt das Herzpflasterimplantat die Herzwand passiv gemäß dem LaPlace-Gesetz (Verminderung der Herzwandspannung durch Verdickung der Herzwand) und wirkt einer Dilatation der Herzkammern sowie einer Aneurysma-Bildung entgegen.

Aufgrund der Anwendung eines biologischen Herzmuskelpräparates aus pluripotenten Stammzellen sind folgende Nebenwirkungen denkbar: Erstens die Entwicklung sogenannter Teratome und zweitens die Entstehung von Herzrhythmusstörungen. Teratome kennzeichnen sich durch die Ausdifferenzierung unerwünschter Gewebearten. Durch eine präzise Kontrolle des Herstellungsprozesses von Herzmuskelzellen und Bindegewebszellen aus Stammzellen wird die Wahrscheinlichkeit einer Teratombildung maximal reduziert. Herzrhythmusstörungen können durch elektrisch aktive Zellimplantate oder durch die Etablierung alternativer elektrischer Leitungsbahnen im Sinne ektoper Erregungen oder Reentry-Mechanismen ausgelöst werden. Während die direkte Injektion von Herzmuskelzellen schwere Kammertachykardien auslösen kann, ist die Implantation von Herzpflastern nicht mit der Auslösung von Herzrhythmusstörungen vergesellschaftet. Ursächlich hierfür sind vermutlich die bereits koordinierte elektrische Aktivität der Herzpflasterimplantate sowie deren mechano-elektrische Synchronisation nach epikardialer Implantation auf das schlagende Herz.

Welche Dosis und Anwendungsform schlussendlich eine optimale Unterstützung des insuffizient pumpenden Herzens ermöglicht, muss klinisch geprüft werden. Im Rahmen der BioVAT-HF-Studie werden Herzpflaster mit einer Fläche von 50-100 cm^2 sowie einer Dicke von 2-5 mm aus 200-800 Millionen Herzmuskelzellen und Stromazellen hergestellt. Dies folgt einerseits Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Herzpflaster-Implantaten und andererseits theoreti-



Prof. Dr. med. Ingo Kutschka



Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Riggert

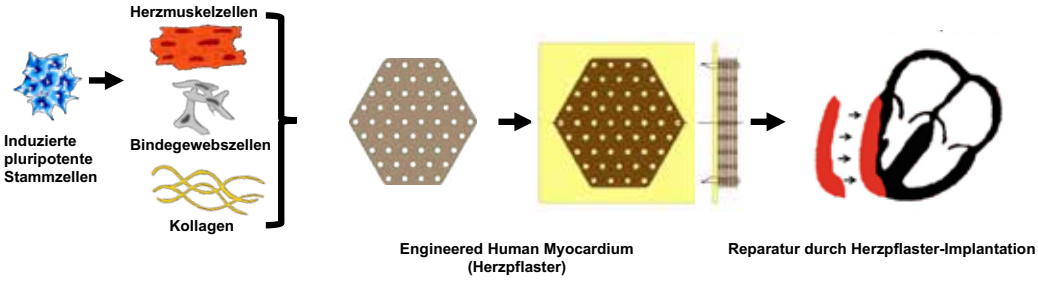


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Herzpflaster-Herstellungsprozesses

schen Überlegungen hinsichtlich eines optimalen Gewebedesigns für die Herzmuskelreparatur.

Grundsätzlich wäre es möglich, das Herzpflaster auch aus körpereigenen Zellen herzustellen; praktisch aber aus den folgenden Gründen nicht sinnvoll umsetzbar: Die Herstellung und sorgfältige Qualifizierung einer körpereigenen Zelle würde viel Zeit und Kosten erfordern, ohne dass es eine Garantie für eine erfolgreiche Umsetzung gäbe; am Ende ist nicht auszuschließen, sogar vielmehr zu erwarten, dass es doch zu einer Abstoßung des „körpereigenen" Herzpflasterpräparats im Sinne einer Autoimmunreaktion käme. Wäre dies nicht der Fall, müsste das Gefährdungspotential bei Nebenwirkungen – V. a. unerwünschtes Wachstum und Herzrhythmusstörungen - als hoch eingeschätzt werden, da eine kontrollierte Abstoßung der körpereigenen Zellen nicht möglich wäre. Allogene Herzpflaster können dagegen durch Absetzen der Immunsuppression abgestoßen werden. Das bedeutet, aus heutiger Sicht ist die Anwendung von körpereigenen Zellen weder technisch noch medizinisch sinnvoll. Eine mögliche Alternative ist die Herstellung sogenannter hypo-immunogener Herzpflaster. Diese könnten eine weitere Reduktion und idealerweise nur bedarfsorientierte Immunsuppression ermöglichen. Während es bereits eine Reihe unterschiedlicher hypo-immunogener Ansätze gibt, ist die Voraussetzung für eine klinische Prüfung die Etablierung von Biomarkern, die eine „online"-Überwachung des Zustandes hypo-immunogener Implantate erlaubt. So könnte dann, wenn aus immunologischer Sicht nötig, eine Abstoßungsreaktion durch eine transiente Verabreichung von Immunsuppressiva verhindert werden.

Während die großen biologischen Herausforderungen für einen sicheren und wirksamen Einsatz von Herzpflastern aus pluripotenten Stammzellen in Patienten identifiziert und weitestgehend gelöst sind, bleibt die Herstellung für die Versorgung des Marktes eine große Herausforderung. Massenproduktion in Bioreaktoren und Automatisierung gelten als Schlüssel für die bedarfsgerechte Versorgung in dem Indikationsgebiet Herzmuskelschwäche mit weltweit >100 Millionen betroffenen Patienten. Erste vielversprechende Schritte in diese Richtung sind bereits erfolgt und sollen im Verlauf der BioVAT-HF-Studie schrittweise Anwendung finden.

BioVAT-HF: Die weltweit erste Studie zur Remuskularisierung mit gezüchtetem Herzmuskelgewebe

Das Akronym "BioVAT-HF" steht für "Safety and Efficacy of Induced Pluripotent Stem Cell-derived Engineered Human Myocardium as Biological Ventricular Assist Tissue in Terminal Heart Failure" (EudraCT: 2019-000885-39). Es handelt sich dabei um eine multizentrische Prüfarzt-initiierte Studie (Investigator-Initiated Trial). Die Universitätsmedizin Göttingen hat die Sponsorenrolle übernommen. Die Förderung der Studie erfolgt über das Deutsche Zentrum für Herzkreislaufforschung (DZHK) und die Repairon GmbH. Zunächst wird die Wirkung in Abhängigkeit der verabreichten Dosis untersucht. Hierfür werden 8-18 Patienten behandelt. Ein interdisziplinär zusammengesetzter Dosisbestimmungsausschuss entscheidet auf der Basis der erhobenen Patientendaten über die in der Folge zu prüfende Herzpflasterdosis. Alle Patientendaten werden darüber hinaus durch ein international besetztes Datensicherheits-Überwachungsgremium regelmäßig überprüft. Nach Abschluss der Dosisfindung und erneuter Bewertung der Ergebnisse durch die zuständige Ethikkommission und das PEI ist eine Fortführung mit Indikationserweiterung im Sinne einer Unterstützung der linken oder der rechten Herzkammer geplant. Weitere Studien mit dem Ziel der Individualisierung sowie der Prüfung von sogenannten hypo-immunogenen Herzpflastern oder auch Herzbeuteln bei dilatativer Herzmuskelschwäche sind in Vorbereitung. BioVAT-HF ist die erste klinische Studie mit dem Ziel der dauerhaften Wiederherstellung der Pumpfunktion durch Herzmuskelzellimplantation. Weitere Studien mit nur transienter Immunsuppression (und damit Abstoßung der Herzmuskelzellimplantate nach 1-2 Monaten) und alternativen Applikationsarten werden aktuell in China und Japan durchgeführt.

Zusammenfassung

Dass die Implantation von Herzpflastern zu einem nachhaltigen Herzmuskelaufbau im Patienten mit Herzmuskelschwäche führt, ist noch nicht abschließend anhand von Studienergebnissen belegt. Die BioVAT-HF Studie wird aufzeigen, ob sich das Prinzip der therapeutischen Remuskularisierung bei Herzmuskelschwäche grundsätzlich realisieren lässt. Erste Zwischenergebnisse werden im Jahr 2022 erwartet.

Literatur

[1] Soonpaa MH, Koh GY, Klug MG, Field LJ. Formation of nascent intercalated disks between grafted fetal cardiomyocytes and host myocardium. Science. 1994; 264:98-101.
[2] Zimmermann WH, Melnychenko I, Wasmeier G, Didié M, Naito H, Nixdorff U, Hess A, Budinsky L, Brune K, Michaelis B, Dhein S, Schwoerer A, Ehmke H, Eschenhagen T. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. Nat Med. 2006; 12:452-8.
[3] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007; 131:861-72.
[4] Tiburcy M, Hudson JE, Balfanz P, Schlick S, Meyer T, Chang Liao ML, Levent E, Raad F, Zeidler S, Wingender E, Riegler J, Wang M, Gold JD, Kehat I, Wettwer E, Ravens U, Dierickx P, van Laake LW, Goumans MJ, Khadjeh S, Toischer K, Hasenfuss G, Couture LA, Unger A, Linke WA, Araki T, Neel B, Keller G, Gepstein L, Wu JC, Zimmermann WH. Defined Engineered Human Myocardium With Advanced Maturation for Applications in Heart Failure Modeling and Repair. Circulation. 2017; 135:1832-1847.
[5] https://dzhk.de/en/the-dzhk/press/article/start-of-first-clinical-trial-on-tissue-engineered-heart-repair/

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Wolfram-Hubertus Zimmermann**
Direktor Institut für Pharmakologie und Toxikologie

■ **Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß**
Direktor Klinik für Kardiologie und Pneumologie

■ **Prof. Dr. med. Ingo Kutschka**
Direktor Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Riggert**
Direktor Zentralabteilung Transfusionsmedizin

Universitätsmedizin Göttingen
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
https://www.umg.eu

■ **Repairon GmbH**
http://www.repairon.de

■ **Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V.**
https://dzhk.de

Obstruktive Schlafapnoe

Therapieoption Unterkieferprotrusionsschiene

Schlafstörungen können Gesundheit und Lebensqualität betroffener Patienten erheblich beeinträchtigen. Zur Behandlung stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung.



Der Mensch verbringt etwa ein Drittel seiner Lebenszeit im Schlaf. In 80 Lebensjahren sind das beachtliche 26 Jahre. Schlafen ist unabdingbar für die Gesundheit von Körper und Geist. Doch was passiert eigentlich beim Schlafen, einem scheinbar so passiven Zustand? Die Augen sind geschlossen, Pulsschlag und Atmung werden heruntergefahren, der Blutdruck und die Körpertemperatur sinken. Die Aktivität des Gehirns ist während des Schlafs verändert und das Bewusstsein ruht. Doch tatsächlich ist auch der Schlaf ein aktiv generierter Prozess.

Schlafarchitektur

Der gesunde Schlaf verläuft in durchschnittlich 4 - 5 Zyklen pro Nacht, die jeweils etwa 90 Minuten andauern (s. Abbildung 1). Jeder Zyklus besteht aus 4 unterschiedlichen Schlafstadien. Für das Einschlafen werden individuell unterschiedlich 5 bis 30 Minuten benötigt. Der leichten Schlafphase (Schlafstadium N1) folgt eine Phase des mitteltiefen Schlafs (Schlafstadium N2), die in die Tiefschlafphase (Schlafstadium N3) übergeht. Diese dauert nur einige Minuten. Am Ende eines Zyklus steht der sogenannte REM (Rapid Eye Movements)-Schlaf (Schlafstadium R). Dabei bewegen sich die Augen sehr schnell. In den REM-Phasen ist das Gehirn hochaktiv, die Körpermuskulatur jedoch abgeschaltet. In diesem Schlafzustand werden die Erlebnisse des Tages im Gedächtnis verknüpft. Dieses Schlafstadium ist eng mit Lernprozessen verbunden. Die Phasen des REM-Schlafs, auch Traumschlaf genannt, werden gegen Ende der Nacht hin immer länger. Der Tiefschlaf nimmt im Nachtverlauf ab. Im Tiefschlaf findet vorwiegend die körperliche Regeneration und auch das Längenwachstum bei Kindern statt. Die Körpertemperatur sinkt, Puls und Atmung werden langsamer. In dieser Phase kommt es zur notwendigen Regeneration bzw. zu Zellreparaturen. Das Immunsystem ist besonders aktiv. Im Gegensatz zur REM-Phase bewegen sich die Augen in dieser Schlaf-Phase nicht. Der gesamte Ablauf des nächtlichen Schlafs wird als Schlafarchitektur oder Schlafprofil bezeichnet.

Auch der gesunde Schlaf wird durch kurze meistens unbemerkte Aufwachphasen unterbrochenen.

Schlafstörungen

Schlechter oder ungenügender Schlaf bedeutet eine nicht ausreichende Regeneration für Körper und Geist. Das Risiko bspw. an Bluthochdruck oder Diabetes zu erkranken, kann sich durch einen gestörten Schlaf erhöhen. Auch psychische Probleme wie Depressionen treten bei manchen Menschen, die unter einer Schlafstörung leiden, häufiger auf. Deshalb ist es besonders wichtig, Schlafproblemen auf den Grund zu gehen und rechtzeitig medizinischen Rat einzuholen.

Der Schlaf wird durch zwei Prozesse reguliert: Erstens durch die normale Müdigkeit im Tagesverlauf und zweitens durch die sogenannte circadiane Steuerung, die „innere Uhr". Der cirkadiane Rhythmus ist weitgehend unabhängig von äußeren Faktoren und individuell unterschiedlich.

Unter Schlafstörungen wird eine sehr große Gruppe von verschiedenartigen Krankheitsbildern zusammengefasst, die den Schlaf betreffen. Aktuell sind etwa 80 verschiedene Schlafstörungen – darunter Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom, Schlaf-Apnoe, Schlaf-Wach-

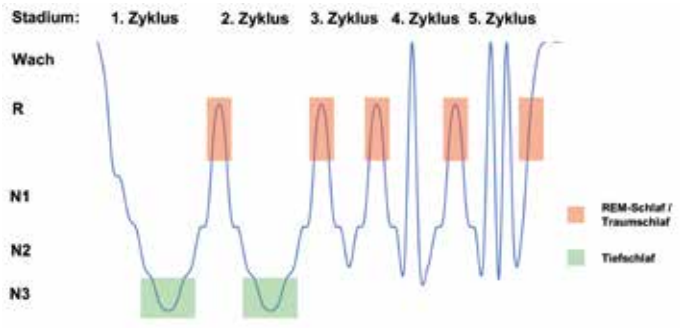


Abbildung 1: Das Somno- oder Hypnogramm zeigt den typischen Schlafrhythmus d. h. die natürliche Schlafarchitektur eines gesunden Erwachsenen mit hier 5 Zyklen.

REM = Traumschlaf, Phase N1 = Leichtschlaf, Phase N2 = mitteltiefer Schlaf, Phase N3 = Tiefschlaf.



Dr. med. Alexander Blau



Mehr als 17 unabhängige Studien belegen den positiven Nutzen und die Effizienz der Schienen bei OSA; 91 % der Patienten berichten von einer besseren Schlafqualität. Um den Behandlungserfolg sicher zu stellen, muss die Schiene jede Nacht ihre Funktion perfekt erfüllen. Dies erfordert bei Diagnostik und Therapie die enge Zusammenarbeit zwischen Schlafmedizinern und in der zahnärztlichen Schlafmedizin speziell ausgebildeten Zahnärzten. Die digital hergestellte AVANT®Schiene wird in der Regel für Patienten eingesetzt, die den Mund im Schlaf durchgehend geöffnet halten. Durch den Austausch der Bänder wird ein maximaler Vorschub von 8 mm erreicht.

Rhythmusstörungen, Schlafwandeln sowie Ein- und Durchschlafstörungen bekannt.

Von besonderer klinischer Bedeutung sind die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) wie die obstruktive Schlafapnoe (OSA), die sich häufig durch starkes Schnarchen bemerkbar macht. Da die OSA mit Sauerstoffmangel und lebensbedrohlichen Folgeerkrankungen einhergehen kann, sollte unbedingt eine rechtzeitige Therapie erfolgen. Die Atmungsstörung entsteht im Schlaf durch den Muskeltonusverlust im Rachen, wobei dieser sich verengt und dadurch nur unzureichend geatmet werden kann. Eine übermäßige Tagesschläfrigkeit, ein damit verbundener Leistungsabfall, Herz-Kreislaufprobleme und eine depressive Symptomatik sind mögliche Folgeerkrankungen. Zur Diagnostik (Polygraphie) stehen häuslich anzuwendende Messgeräte zur Verfügung.

Der Respirationstrakt

Die oberen Atemwege bestehen aus der extrathorakalen Trachea (Luftröhre), Pharynx (Rachen), Larynx (Kehlkopf) und Nase. Damit stellen sie eine sehr komplexe Struktur dar, die an der Verdauung, Phonation und Atmung beteiligt ist und daher eine gewisse Flexibilität aufweisen muss. Während der größte Teil des Respirationstraktes durch versteifte knorpelige oder knöcherne Strukturen offengehalten wird, wird die Durchgängigkeit der oberen Atemwege durch das Zusammenspiel zweier Gegenkräfte - die dilatierende Wirkung der Mundboden - und Rachenmuskeln und dem negativen intraluminaren Druck - gewährleistet. Die aktive Kontraktion des Zwerchfells und der anderen Atemhilfsmuskel erzeugt einen Unterdruck in den Atemwegen und stellt somit die treibende Kraft für die Atmung dar.

Die oberen Atemwege unterliegen dynamischen physiologischen Kaliberschwankungen während des Atmungszyklus. Bis auf eine leichte Lumenerweiterung in der frühen Inspirationsphase ist das Kaliber der oberen Atemwege während der Einatmung relativ konstant, was ein Gleichgewicht zwischen der das Lumen erweiternden Wirkung, der dilatierenden Muskeln und dem das Lumen verengenden negativen intraluminalen Drucks vorausgesetzt. Das größte Kaliber wird in der frühen Ausatmungsphase durch den positiven exspiratorischen intraluminalen Druck erreicht. Es wird angenommen, dass das Ende der Exspiration den vulnerablen Zeitpunkt bei der Entstehung der OSA in Anbetracht des intraluminalen Druckabfalls und der fehlenden Aktivierung der dilatierenden Muskeln während der Exspirationsphase, darstellt. Es wird von einer gesteigerten Kollapsneigung am Ende der Ausatmung und bei der Einatmung ausgegangen.

Schlaf ist unter anderem durch eine herabgesetzte neuromuskuläre Aktivierung gekennzeichnet. Bei elektromyographischen (EMG) Messungen der Rachenmuskeln wird eine Abnahme der Muskelaktivität am Übergang zwischen Wachzustand und Schlaf verzeichnet, die im REM-Schlaf noch deutlicher wird. Dieses kann zu einer massiven Verengung bis hin zu einem kompletten Verschluss des Rachens führen.

Die obstruktive Schlafapnoe

Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe zeigen im Schlaf eine flache Atmung (Hypopnoe) und mehrfache Atemaussetzer sog. Apnoen, die länger als zehn Sekunden andauern.

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der OSA ist die Vergrößerung der Rachenweichteile und somit ein vergrößerter Halsumfang. Mithilfe von modernen bildgebenden Verfahren wurden bei Schlafapnoepatienten vermehrte Fettablagerungen in den lateralen pharyngealen Fettpolstern, in der Zunge und im weichen Gaumen nachgewiesen. Das männliche Geschlecht gilt aufgrund der unterschiedlichen Fettverteilungsmuster mit Fettdeposition im Bauchraum und im Hals als ein weiterer prädisponierender Faktor. Weiterhin tragen anatomische Besonderheiten wie z. B. Nasenseptumdeviation, Nasenpolypen, Vergrößerung der Uvula und der Mandeln, hervorstehender Oberkiefer zur Entstehung der OSA bei. Alkoholkonsum führt durch seine zur Erschlaffung auch der Pharynxmuskulatur führenden Wirkung zu einer vermehrten Kollapsneigung. Nikotinabusus dagegen verursacht eine Schwellung der Pharynxschleimhaut, die infolge einer tabakrauchbedingten chronischen Entzündung eine Verengung der oberen Atemwege bewirkt. Des Weiteren besteht eine eindeutige familiäre Häufung. Das Risiko an OSA zu erkranken verdoppelt sich, wenn ein Angehöriger davon betroffen ist und steigt bis zum Vierfachen mit zunehmender Anzahl der erkrankten Familienmitglieder. Dies ist auf verschiedene vererbbare Merkmale wie Übergewicht, Bindegewebseigenschaften, Fettverteilung, kraniofaziale Form und Kontrolle der Atmung zurückzuführen.

Leitsymptom der OSA ist die ekzessive Tagesschläfrigkeit mit vermehrter Einschlafneigung vor allem in monotonen Situationen, die auf die Schlaffragmentierung bzw. auf den dadurch entstandenen Schlafentzug zurückzuführen ist. Die Beschwerden können mild ausgeprägt sein wie z. B. die Einschlafneigung beim Lesen oder bei Vorträgen. Eine ausgeprägtere Einschlafneigung kann aber auch mit ernsthaften Folgen verbunden sein (erhöhte Unfallneigung bedingt durch Sekundenschlaf am Steuer oder am Arbeitsplatz).

Die Tagesschläfrigkeit verursacht Leistungsdefizite und beeinträchtigt im Laufe der Erkrankung die kognitive Leistungsfähigkeit, die soziale Kompatibilität und die Lebensqualität. Patienten berichten zudem über morgendliche Kopfschmerzen und Mundtrockenheit. Oft werden diese Symptome jedoch nicht von den Betroffenen auf eine gestörte Atmung im Schlaf zurückgeführt. Die erhöhte Atemarbeit kann die intrathorakalen bzw. intraabdominalen Druckverhältnisse beeinflussen und zum nächtlichen Erwachen mit kurz anhaltender Atemnot, Sodbrennen, Anstieg der Sekretion vom atrialen natriuretischen Peptid (ein die Diurese förderndes Hormon) und dadurch zum gesteigerten nächtlichen Harndrang führen. Das laute, unregelmäßige Schnarchen ist häufig der Vorstellungs-

grund beim Hausarzt oder Schlafmediziner, da es neben den genannten Symptomen zu einer Beeinträchtigung des Zusammenlebens mit der Konsequenz von getrennten Schlafzimmern in Partnerschaften führen kann.

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

Therapieoptionen

Die Therapie des OSA richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, der Anzahl der pathologischen Atmungsereignisse und der Ausprägung der klinischen Symptomatik. Vor der Einleitung einer Therapie sind potentielle Einflussfaktoren zu klären, um möglicherweise durch verhaltensändernde Maßnahmen den Befund zu vermindern. Eine 10 - 15 %-ige Gewichtsreduktion führt beispielsweise zu einer ca. 50 %-igen Reduktion des AHI bei männlichen mittelgradig übergewichtigen Patienten. Empfehlenswert sind der Verzicht auf Alkohol und Nikotin, das Vermeiden von Schlafdefiziten und sedierenden oder relaxierenden Medikamenten.

Das bekannteste Therapieverfahren ist die Behandlung mit Luft, die mit leichtem Überdruck geatmet wird (die so genannte CPAP Therapie).

Die CPAP Therapie wurde 1981 erstmals als effektive Behandlung des OSA eingesetzt. Das Wirkprinzip besteht in der Applikation eines positiven Druckes in die oberen Atemwege, der von einem Gebläse durch Kompression normaler Raumluft erzeugt wird und über einen Schlauch und Nasen- bzw. Nasen-Mund-Maske in die Atemwege geleitet wird. Als Folge lässt sich deren Kollaps während des Schlafs durch diese pneumatische Schienung verhindern. Insgesamt wurde ein positiver Einfluss von CPAP auf kardiovaskuläre Erkrankungen und die Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen. Die aufgezählten Effekte der Positivdruck-Atemwegstherapie (PAP-Therapie) sind dabei abhängig von der nächtlichen Anwendungsdauer der Beatmungsgeräte (im Durchschnitt über 4h pro Nacht). Ist die Anwendungsdauer nicht gesichert, sollte diesen Patienten eine alternative Therapie empfohlen werden.

Für diese Patientengruppe stellen - nach Empfehlung des gemeinsamen Bundesausschusses - sowie für Patienten mit einem leicht- bis mittelgradigen Schlafapnoebefund - nach Empfehlung der Leitlinie der Fachgesellschaften die Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) eine geeignete Therapieoption dar.

Die Kunststoffschiene übt einen Vorwärts-Zug auf den Unterkiefer aus, so dass das Zurückfallen des Zungengrunds und die dadurch entstehende Obstruktion verhindert werden. Bei entsprechender Selektion geeigneter Patienten mit einem niedrigen AHI, einer deutlichen Lageabhängigkeit der Schlafapnoe, jungen Alters, normalem BMI und Halsumfang besteht der Therapieeffekt in einer mittleren mindestens ca. 50 %-igen Reduktion der Atmungsstörung. Bei 35 - 40 % der Behandelten tritt eine komplette Beseitigung der OSA auf. Mit der sanften Vorverlagerung des Unterkiefers mittels Kunststoffschiene erfolgt auch eine Vorverlagerung des Zungengrunds, was den pharyngealen Atemweg weitet. Die Schienen sollten individuell für den jeweiligen Patienten angefertigt werden und aus zwei separaten Teilen (für Ober- und Unterkiefer) bestehen, die so miteinander korrespondieren, dass der Unterkiefer mit dem Zungenmuskel nicht nach hinten sinken kann. Bei Notwendigkeit kann auch eine Titration des Vorschubs im Schlaflabor erfolgen. Die Behandlung mit Unterkieferprotrusionsschienen ist nicht ganz so effektiv wie die CPAP-Therapie, kann aber auch zu einer deutlichen Minderung der Atmungsstörungen, zur Besserung der Symptomatik und zur Minderung des kardiovaskulären und metabolischen Risikos beitragen. Insgesamt ist das Tragen einer Unterkieferprotrusionsschiene ein unkompliziertes und für den Patienten wenig belastendes nicht-invasives Verfahren.

Wie bei allen Therapieoptionen wird ein positiver Effekt wesentlich vom Phänotyp abhängen. Unter UPS sinkt der mittlere arterielle Blutdruck bereits im kurzeitigem Verlauf wie unter CPAP. Auch unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung scheint das kardiovaskuläre Risiko reduziert werden zu können. Weitere wissenschaftlich gesicherte Effekte sind die Verbesserung der Schlafstruktur und der Stimmung sowie die Verringerung des Unfallrisikos durch Reduktion der Tagesschläfrigkeit. Hinsichtlich der Nutzungspräferenz liegt die Schienentherapie vor der CPAP-Therapie, allerdings ohne das hierbei in der Routine neben der Befragung des Patienten eine einfache objektive Kontrollmöglichkeit besteht. Die schlafmedizinischen Langzeitkontrollen sollten ähnlich wie bei der PAP-Therapie erfolgen. Die Kosten der Schienentherapie sollen in Zukunft auch von den gesetzlichen Krankenkassen für geeignete Patienten nach Indikationsstellung durch einen Schlafmediziner übernommen werden, wie bisher schon die CPAP-Therapie. Es ist zu erwarten, dass in den kommenden Monaten, wahrscheinlich ab dem 01.01.2022, die Erstattung der Unterkieferschienentherapie bei OSA für die kommende Zeit abschließend geregelt sein wird.

Literatur

1. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf Somnologie 2017 · 21:2–44
2. Gemeinsamer Bundesausschuss, Methodenbewertung: Unterkiefer-Protrusionsschiene gegen Atemaussetzer beim Schlafen wird Kassenleistung Nr. 61 / 2020
3. White DP, Shafazand S. Mandibular advancement device vs. CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea: are they equally effective in Short term health outcomes? J Clin Sleep Med. 2013 Sep 15;9(9):971-2. doi: 10.5664/jcsm.3008. PMID: 23997711; PMCID: PMC3746726.

Informationen

■ **Dr. med. Alexander Blau**
FA für Innere Medizin, Pneumologie, Schlafmediziner
1. Vorsitzender der Schlafmedizin Berlin-Brandenburg e.V.

Zentrum für Schlafmedizin
Elsterwerdaer Platz 1
12683 Berlin
www.schlafdoktor.de

■ **Weitere Informationen**
SomnoMed Germany GmbH
Gassenwiese 53
DE-97225 Zellingen
www.somnomed.de



Lutealphasen-unterstützung

Progesteron
Das Schwangerschaftshormon

Progesteron gehört zu den weibliches Geschlechtshormonen und wird vom Corpus luteum (Gelbkörper) in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus (Lutealphase) und in der Plazenta gebildet.
Progesteron ist als Steroidhormon ein Derivat des Cholesterins, aus dem es im menschlichen Organismus synthetisiert wird.
Als Gestagene werden Steroidhormone bezeichnet, die sich durch eine dem Progesteron ähnliche Wirkung auszeichnen. Ihre Haupteigenschaft ist, dass sie ein durch Estrogene proliferiertes Endometrium sekretorisch umwandeln und auf die Einnistung eines Embryos vorbereiten können.

Der weibliche Zyklus

Der weibliche Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Menstruation und endet mit dem letzten Tag vor der nächsten Blutung.

In der Desquamationsphase (Menstruationsphase) wird die funktionelle Schicht der Gebärmutterschleimhaut durch den Mangel am Gelbkörperhormon Progesteron abgestoßen. Aus der zurückbleibenden basalen Schicht der Gebärmutterschleimhaut regeneriert sich die Schleimhaut (Proliferationsphase).

Das Follikelstimulierende Hormon (FSH) bewirkt die Reifung eines Follikels und der in ihm enthaltenen Eizelle im Eierstock. Mit Heranreifen des Follikels steigen die Blutspiegel vom weiblichen Hormon Estradiol an. Unter dem Einfluss vom Estradiol baut sich die Gebärmutterschleimhaut (Endometrium) bis zum Eisprung (Ovulation) zunehmend auf. Die Lutealphase beginnt unmittelbar nach der Ovulation. Die Eizelle wird aus dem dominanten Follikel freigesetzt und aus dem Follikel bildet sich das Corpus luteum. Das Corpus luteum sezerniert das Progesteron als wichtigstes Hormon der zweiten Zyklushälfte. Progesteron ist verantwortlich für die Transformation des Endometriums und bereitet die Gebärmutterschleimhaut für die Einnistung eines Embryos vor. Bei Eintritt einer Schwangerschaft dient die weitere Progesteronabgabe durch das Corpus luteum dem Erhalt der Schwangerschaft. Zu einem späteren Zeitpunkt übernimmt die Plazenta die Progesteronsekretion zum Erhalt der Schwangerschaft. Bei Ausbleiben einer Schwangerschaft bildet sich das Corpus luteum zurück, die Progesteronbildung wird eingestellt und die Menstruationsblutung tritt ein.



Priv.-Doz. Dr. med. Dolores Foth

Progesteron besitzt einen sogenannten thermogenetischen Effekt. In der Lutealphase erhöht der Progesteronspiegel die Körpertemperatur um 0,4 bis 0,6 °C. Progesteron entspannt in der Lutealphase die glatte Muskulatur. Zusätzlich ändert sich die Zusammensetzung des Zervixschleims - dieser wird visköser und schwer durchlässig für Spermien. Während Östrogene eine psychische Stimulation bewirken, hat Progesteron eher psychisch dämpfende Eigenschaften.

Gestagene

Gestagene (mit einer dem Progesteron ähnlichen Wirkung) sind Bestandteil von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten zur hormonalen Kontrazeption („Pille") und Präparaten zur Hormonersatztherapie.

Als Bestandteil der Pille sind Gestagene für die Ovulationshemmung und damit für die sichere Kontrazeption verantwortlich. Natürliches Progesteron ist aufgrund schneller Metabolisierung nicht für die Kontrazeption geeignet.

Bei der Hormonersatztherapie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden werden Gestagene oder Progesteron zur Estrogensubstitution addiert, um eine endometriale Überstimulation zu vermeiden und eine Transformation des Endometriums zu erreichen. Dadurch wird das Risiko eines estrogenabhängigen Endometriumkarzinoms vermieden.

Gestagene stehen auch als Einzelsubstanzen zur Gestagen-Monotherapie zur Verfügung. Die Indikationen für Gestagenmonotherapien sind vielfältig. Der Einsatz erfolgt z. B. zur Behandlung von Blutungsstörungen oder zur Kontrazeption.

In der Kinderwunschbehandlung steht der Einsatz von natürlichem Progesteron an erster Stelle.

Progesteron kann oral, vaginal, intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Neben Progesteron kommt in der Kinderwunschbehandlung Dydrogesteron zum Einsatz. Dydrogesteron, der Retroisomer des Progesterons (Retroprogesteron), hat eine stärkere gestagene und antiestrogene Wirkung als Progesteron. Es gilt wie Progesteron als relativ "neutrales" Gestagen z. B. bezüglich der Wirkung auf Lipide und Kohlenhydrate oder die vaskulären Kompartimente. Progesteron ist für eine Kontrazeption ungeeignet, da es sehr hoch dosiert werden müsste. Dydrogesteron hat im Gegensatz zum Progesteron keinen thermogenetischen Effekt und wirkt nicht sedativ.

Progesteron und Kinderwunsch

Der Begriff Sterilität beschreibt das Unvermögen schwanger zu werden. Am häufigsten finden sich mehr oder weniger relevante Ursachen bei beiden Partnern und nur selten die eindeutige Ursache auf Seiten der Frau oder des Mannes bzw. das Fehlen einer Ursache (Idiopathische Sterilität).

In 15 % infertiler Paare bestehen Zyklusstörungen der Frau als Folge einer ovariellen Dysfunktion.

Zur Diagnostik ist die Zyklusanamnese der wichtigste Part. Die meisten Frauen mit ovulatorischen Zyklen geben regelmäßige Zyklen zwischen 21 und 35 Tagen an. Dabei werden auch interzyklische Variationen von 5 Tagen als physiologisch angesehen. Bei Frauen mit regelmäßigem Zyklus ist das Vorhandensein endokrinologischer Sterilitätsursachen unwahrscheinlich.

Eine Serumbestimmung von Progesteron ist die sicherste Methode zum Nachweis der Ovulation. Die Bestimmung kann eine Woche vor der zu erwartenden Regelblutung durchgeführt werden. Beachtet werden muss, dass die Progesteronsekretion des Corpus luteum pulsatil erfolgt und somit Schwankungen unterliegt. Die Höhe des Progesteronspiegels steht in keinem Zusammenhang zur „Qualität" der Corpus luteum Phase. Wichtigstes Kriterium der Corpus luteum Insuffizienz sind prämenstruelle Zusatzblutungen bzw. eine verkürzte zweite Zyklushälfte. Die sekretorische Leistung des Corpus luteum basiert in erster Linie auf der Qualität des präovulatorischen Follikels, sodass Zeichen einer gestörten zweiten Zyklushälfte als Folge einer Follikelreifungsstörung zu bewerten sind.

Progesteron und Kinderwunschbehandlung

Eine ungenügende sekretorische Aktivität des Corpus luteum trotz erfolgter Ovulation wird historisch als Lutealphaseninsuffizienz definiert. Klinische Zeichen sind eine zweite Zyklushälfte von < 10 Tagen und prämenstruelle Zusatzblutungen von > 3 Tagen.

Ursächlich verantwortlich für eine unzureichende Sekretionsleistung des Corpus luteum ist eine vorausgehende Störung der Follikelreifung. Die Behandlung der Follikelreifungsstörung steht an erster Stelle (z. B. mit Clomifen, Letrozol oder Gonadotropinstimulation).

Zyklusanfang	10. – 12. Zyklustag präovulatorisch	2. Zyklushälfte z. B. Ovulation + 7 Tage
Estradiol	Estradiol	Estradiol
LH	LH	Progesteron
FSH		

Hormondiagnostik zum Zyklusmonitoring

Eine kausale Therapie bei Kinderwunsch ist durch isolierte Gabe von Progesteron in der zweiten Zyklushälfte nicht möglich. Die Behandlung mit Progesteron bzw. Gestagenen kann symptomatisch bei als störend empfundenen Blutungsanomalien (z. B. prämenstruelle Zusatzblutungen) erfolgen. Auch bei fertilen Frauen können sporadisch Zyklen mit Corpus luteum-Insuffizienz vorkommen.

Progesteron und In-vitro-Fertilisation (IVF)

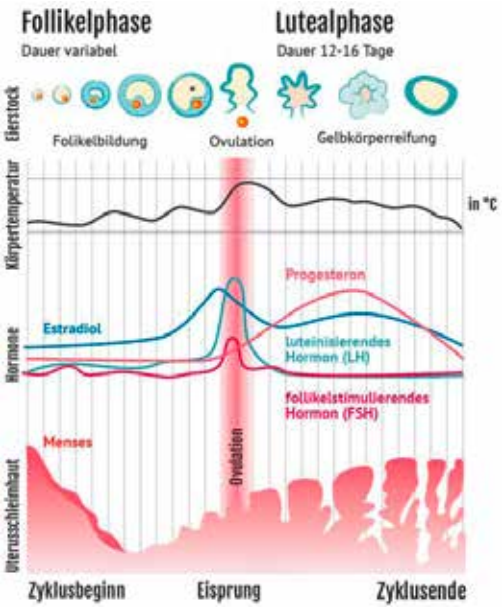
Die ESHRE veröffentlichte 2019 die Guideline Ovarian Stimulation for IVF/ICSI.

Im Rahmen der In-vitro-Fertilisation ist die Gabe von Progesteron in der Lutealphase nach Eizellentnahme und Transfer von Embryonen immer indiziert.

Nach kontrollierter ovarieller Überstimulation mit Follikelstimulierendem Hormon (FSH) erfolgt die Eizellentnahme durch vaginale Punktion der Follikel. Infolge des Heranreifens mehrerer Follikel entstehen multiple Corpora lutea. Trotz hoher endogener Spiegel an Sexualhormonen nach ovarieller Stimulation ist eine exogene Unterstützung der Lutealphase immer notwendig. Seit langem ist bekannt, dass ohne hormonelle Unterstützung die Serumspiegel der Sexualhormone vorzeitig abfallen und eine adäquate Lutealphase als Voraussetzung für den Schwangerschaftseintritt nicht gegeben ist. Die Gestagengabe in der Lutealphase, die heute als Standardbestandteil jeder IVF-Therapie gilt, steigert die Schwangerschaftsrate signifikant.

Am häufigsten wird Progesteron für die Unterstützung der Lutealphase für diese Indikation vaginal supplementiert. Andere Applikationswege sind intramuskulär oder subkutan. Hinsichtlich der Anwenderinnenfreundlichkeit hat sich die vaginale Applikation durchgesetzt, da tägliche Injektionen in der Lutealphase vermieden werden können. Bei vaginaler Applikation werden hohe endometriale Progesteronkonzentrationen bei geringer systemischer Wirkung erreicht. Die Anwendung ist einfach, die Patientinnenakzeptanz hoch.

Die Anwendung erfolgt mindestens bis zum Schwangerschaftstest. Die Häufigkeit der notwendigen täglichen Applikation (1-3 x) richtet sich nach dem jeweiligen Präparat. Die verfügbaren Präparate unterschieden sich in Ihrer Zusammensetzung. Nicht alle Produkte sind für die Indikation „Lutealphasenunterstützung im Rahmen der Assistierten Reproduktion" zugelassen. (Nicht zugelassene Präparate können nur im „off label use" als Selbstzahlerleistung rezeptiert werden.)



Der weibliche Zyklus (Quelle: https://www.frauenaerzte-im-netz.de/familienplanung-verhuetung/natuerliche-familienplanung/weiblicher-zyklus-wann-sind-die-fruchtbaren-tage/)

Bei der parenteralen Gabe von Progesteron (vaginal, intramuskulär oder subkutan) werden aufgrund der geringeren Metabolisierung höhere Serumprogesteronspiegel als bei oraler Anwendung erreicht. Aufgrund starker hepatischer Metabolisierung ist die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe gering; hohe orale Dosierungen sind für den gewünschten therapeutischen Effekt jedoch notwendig. Zudem entstehen nach oraler Gabe von Progesteron hohe Serumkonzentrationen vieler Metaboliten. Die Metaboliten können sedative und anästhetische Wirkungen entfalten. Müdigkeit und Antriebslosigkeit sind die klinischen Folgen.

Die vaginale Gabe von Progesteron führt zu gleichmäßigeren Progesteronkonzentrationen als die orale Gabe. Neben dem raschen Anstieg des Progesteronspiegels im Blut, steigt der Spiegel im Endometrium ebenfalls schnell an (uteriner first pass effect). Die Bioverfügbarkeit von Progesteron aus Vaginalkapseln ist im Vergleich zum Vaginalgel höher.

Als Alternative zu vaginalem Progesteron steht die subkutane Anwendung von Progesteron zur Verfügung. Das lipophile Progesteron wird zu diesem Zweck in ein Zuckermolekül verpackt und kann so als wässrige Lösung subkutan verabreicht werden, dabei ist eine tägliche Injektion notwendig.

Neu kann nach ESHRE Guideline auch die orale Anwendung von Dydrogesteron Tabletten 30 mg/Tag im Rahmen der IVF-Therapie empfohlen werden (Quality of evidence +++ von ++++ möglichen). Vorliegende Studien zeigen gleiche Schwangerschaftsraten bei hoher Patientinnenzufriedenheit. Beachtet werden muss jedoch die noch limitierte Datenlage zu Sicherheit, da sich Dydrogesteron strukturell vom natürlichen Progesteron unterscheidet. Erste Untersuchungen zeigen keine erhöhten Fehlbildungsraten bei geborenen Kindern. Der Einsatz ist nur im „off label use" möglich. Dydrogesteron ist nur zugelassen zur Behandlung von Zyklusunregelmäßigkeiten und im Rahmen einer Hormonersatztherapie als Ergänzung zu einer Estrogenbehandlung bei Frauen mit Gebärmutter. Eine Zulassung für die IVF-Therapie existiert nicht.

Progesteron und Kryozyklus

Die Bedeutung der Kryokonservierung im Rahmen der assistierten Reproduktion nimmt kontinuierlich zu. Das Einfrieren von Eizellen, überzähligen befruchteten Eizellen (Vorkernstadien) oder Blastozysten aus einem Behandlungszyklus der In-Vitro-Fertilisation (IVF) oder der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) bietet die Möglichkeit der Therapiewiederholung ohne ovarielle Stimulationsbehandlung, Eizellentnahme und Spermaabgabe. Die Rückübertragung der Embryonen nach Auftau muss jedoch im richtigen Zeitfenster dem sogenannten "window of implantation" erfolgen. Das Zeitfenster für die Implantation wird im natürlichen Zyklus durch den LH-Anstieg definiert und beginnt am dritten oder vierten Tag nach der Ovulation. Medikamentös kann das Zeitfenster durch Ovulationsinduktion oder Progesterongabe festgelegt werden.

Es werden drei Varianten der Vorbereitung des Kryotransfers unterschieden:

- true natural cycle frozen embryo transfer (tNC-FET)
- modified natural cycle frozen embryo transfer (mNC-FET)
- artificial cycle frozen embryo transfer (AC-FET)

Voraussetzung für den Transfer im natürlichen Zyklus ist das Vorhandensein eines regulären ovulatorischen Zyklus und die genaue zeitliche Feststellung der Ovulation.

Der Zeitpunkt der Ovulation kann durch Bestimmung des LH-Anstiegs im Blut oder Urin festgestellt und der Transfertag festgelegt werden (tNC-FET).

Im mNC-FET erfolgt das Ultraschallmonitoring in der späten Follikelphase. Bei Nachweis eines dominanten Follikels von 16 – 20 mm wird die Ovulation mit humanem Choriongonadotropin (hCG) induziert und der Transfer terminiert. Durch Progesteronsubstitution kann die Schwangerschaftschance positiv beeinflusst und eine Lutealphaseninsuffizienz vermieden werden.

Im artifiziellen oder Substitutionszyklus (AC-FET) wird Estradiol oder Estradiolvalerat ab Zyklusanfang substituiert. Nach ca. 10 Tagen Estrogentherapie wird mittels vaginaler Ultraschallkontrolle der Aufbau des Endometriums kontrolliert und die Zugabe von Progesteron festgelegt und der Transfertag geplant. Der Substitutionszyklus ermöglicht eine flexible Planung des Transfers bei reduziertem Monitoringaufwand. Die Estrogen- und Progesterongabe müssen jedoch bis zur 12. Schwangerschaftswoche fortgesetzt werden. Die Estrogengabe kann oral oder transdermal erfolgen, die Progesterongabe erfolgt bevorzugt vaginal. Die Schwangerschaftschancen sind für die verschiedenen Varianten vergleichbar hoch (Ghobara 2017, Groenewoud 2018).

Literatur

Griesinger G, Neumann K. Klinische Ergebnisse zur Lutealphasenunterstützung im Rahmen einer In-Vitro-Fertilisationsbehandlung – sind alle Optionen gleichwertig? Gynäkologische Endokrinologie 2021 – 19:124-132.
https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI
https://www.deutsches-ivf-register.de
https://www.frauenaerzte-im-netz.de/familienplanung-verhuetung/natuerliche-familienplanung/weiblicher-zyklus-wann-sind-die-fruchtbaren-tage/
Kuhl H, Wiegratz I. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der in der assistierten Reproduktion verwendeten Gestagene. Gynäkologische Endokrinologie 2021 – 19:105-117.
Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 5;7(7):CD003414.
Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. Fertil Steril. 2018 May;109(5):768-774.

Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Dolores Foth**
MVZ PAN Institut GmbH – Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum
Zeppelinstr. 1
50667 Köln
www.mvz-pan-institut.de

■ **Weitere Informationen**
Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6-14
51149 Köln
www.gedeonrichter.de

Das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom

Als „Progerie" wird ein pathologisch frühzeitiger Alterungsprozess definiert. Die durchschnittliche Lebenserwartung eines von Progerie betroffenen Kindes liegt bei nur 14 Jahren, das sind noch nicht einmal 20 % der normalen Lebenszeit eines Menschen. Das sog. „Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom" (HGPS) wird den segmental progeroiden Syndromen (SPS) zugeordnet.

Die Progerie ist eine Erkrankung, die auf einem Defekt eines Strukturproteins in der Matrix des Zellkerns beruht. Dieses Protein (Lamin A) bildet im Innern des Zellkerns ein Gerüst aus Fibrillen, das nicht nur für die Strukturstabilität wichtig ist, sondern auch Aufgaben beim Ablesen der Erbinformation und bei der Kernteilung einnimmt. Bei den meisten Kindern mit Progerie kommt es im Codon 608 des Lamin A-Gens (LMNA) zu einem Austausch der letzten Base. Diese Veränderung führt nicht zu einem Aminosäureaustausch, sondern generiert eine neue Splice-Stelle. Dadurch kommt es zu einem Herausschneiden von 150 Nukleotiden der Kodierungssequenz, sodass das enstehende Lamin A-Protein um 50 Aminosäuren kürzer ist als das normale Protein (Progerin).

Krankheitsbild

Die Erkrankung wurde im letzten Jahrhundert erstmalig von Jonathan Hutchinson und Hastings Gilford beschrieben. Die Progerie zeigt sich durch eine vorzeitige Vergreisung. Der Körper eines von Progerie betroffenen Kindes altert wie im Zeitraffer (Abb. 1). Das Progerie-Syndrom ist von lebenslimitierenden arteriosklerotisch bedingten Herz-Kreislauf-Erkrankungen gekennzeichnet. Glücklicherweise ist diese genetisch disponierte Erkrankung sehr selten. Von rund 8 Milliarden Menschen sind nur etwa 300 Patienten weltweit von einer Progerie betroffen. Das ist eine Prävalenz von ungefähr 1:25.000.000. (Eine seltene Erkrankung wird mit einer Häufigkeit von unter 1:2.000 beschrieben; eine ultraseltene Erkrankung mit einer Häufigkeit unter 1:50.000.)

Kinder mit einem Progerie-Syndrom fallen bis zum ersten Geburtstag kaum auf, da sich das typische Erscheinungsbild erst im weiteren Verlauf der Erkrankung einstellt (Abb. 1). Schon vor dem ersten Geburtstag bemerken die Eltern als eines der ersten Symptome eine Verhärtung der Haut. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt das Unterhautfettgewebe ab und die Venen erscheinen sehr prominent. Die Haare fallen zunehmend aus bis eine Alopezie vorliegt. Finger- und Zehennägel sind fehlgebildet und stellen eine pflegerische Heraus-



Progerie-Patient im Alter von 9 Jahren (rechts) und im Kleinkindalter (links).
Durch den Verlust des Unterhautfettgewebes treten die Venen sehr prominent hervor. Haarverlust und Pigmentflecken prägen das äußere Erscheinungsbild. Finger- und Zehnägel sind fehlgebildet. Die kleine Nase begünstigt Atemwegsbeschwerden.



Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt

forderung dar, ebenso wie die Haut, die täglich behandelt werden muß. Das Hautbild ist von Pigmentflecken gezeichnet. Weil Fett- und Bindegewebe an der Fußsohle deutlich reduziert sind, haben Progerie-Patienten Beschwerden bei der Fortbewegung. Die kleine Nase kann besonders bei Infekten die Atmung behindern. Wachstum und Gewichtszunahme sind deutlich reduziert. Gelenkkontrakturen sind nicht selten. Die Cholesterinwerte sind in der Regel nicht erhöht, dennoch entwickeln sich im Laufe der Zeit durch Progerin bedingte, progressive arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen. Die geistige Entwicklung von Progerie-Kindern entspricht dem kalendarischen Lebensalter. Die meisten Kinder entwickeln zum Lebensende hin eine Angina pectoris; Todesursache ist in der Regel ein Herzinfarkt.



Hand einer 20-jährigen Patientin

Symptomatik

- Atherosklerose/Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Kleinwuchs
- Mikrognathie
- Alopezie
- Verlust von Unterhaut-Fettgewebe mit Pergamenthaut
- Nagelhypoplasie
- Osteolyse

Genetik

Das menschliche Genom umfaßt etwa 3 Milliarden Basenpaare. 50 Millionen davon bilden das sogenannte Exom; diese bilden die Kodierungsequenz der 23.000 Gene in menschlichen Körper.

Das Hutchinson-Gilford Syndrom entsteht meist durch eine Neumuation. Dabei spielt das sogenannte „LMNA-Gen" eine zentrale Rolle. Über das LMNA-Gen verfügt jeder Mensch zweimal: Eine Kopie wird vom Vater, eine von der Mutter vererbt. Von jeder Kopie wird in der Zelle die Hälfte der Gesamtmenge an Lamin A hergestellt. Das Protein Lamin A ist Bestandteil einer Proteinkette, die an zahlreiche andere Proteine des Zellkerns und der Zellkernmembran bindet.

Bei Progerie-Patienten liegt der Gen-Defekt auf einer Kopie. Die Zellen von betroffenen Patienten stellen somit zur Hälfte das fehlerhafte und zur anderen Hälfte das normale Lamin A her. Das von der fehlerhaften Genkopie hergestellte veränderte Protein löst die Erkrankung ursächlich aus.

Bereits einige wenige defekte Lamin-A-Proteine führen zur Instabilität der gesamten Proteinkette. Lamin A nimmt im Zellkern eine stabilisierende und regulatorische Funktion ein.

Das fehlerhafte Lamin A destabilisiert den Zellkern, der dann unter dem Mikroskop eine deformierte Form mit Ausstülpungen aufzeigt.

Lamin A wird in der Zelle als seine Vorform (Prelamin) hergestellt. Am Ende des Proteins ist ein Fett-Molekül angeheftet (Farnesyl-Gruppe). Dieses wird bei der Herstellung des endgültigen Proteins zusammen mit anderen Aminosäuren abgeschnitten. Das defekte Allel im LMNA Gen führt dazu, dass die Zelle die Soll-Schnittstelle nicht mehr erkennt und die Farnesyl-Gruppe nicht abgeschnitten wird (Abb. 2). Im Gegensatz zum Gesunden haben Progerie-Patienten in ihren Köperzellen also 50 % eines fehlerhaften, größeren Lamin A, bei dem die Farnesyl-Gruppe nicht entfernt wurde.

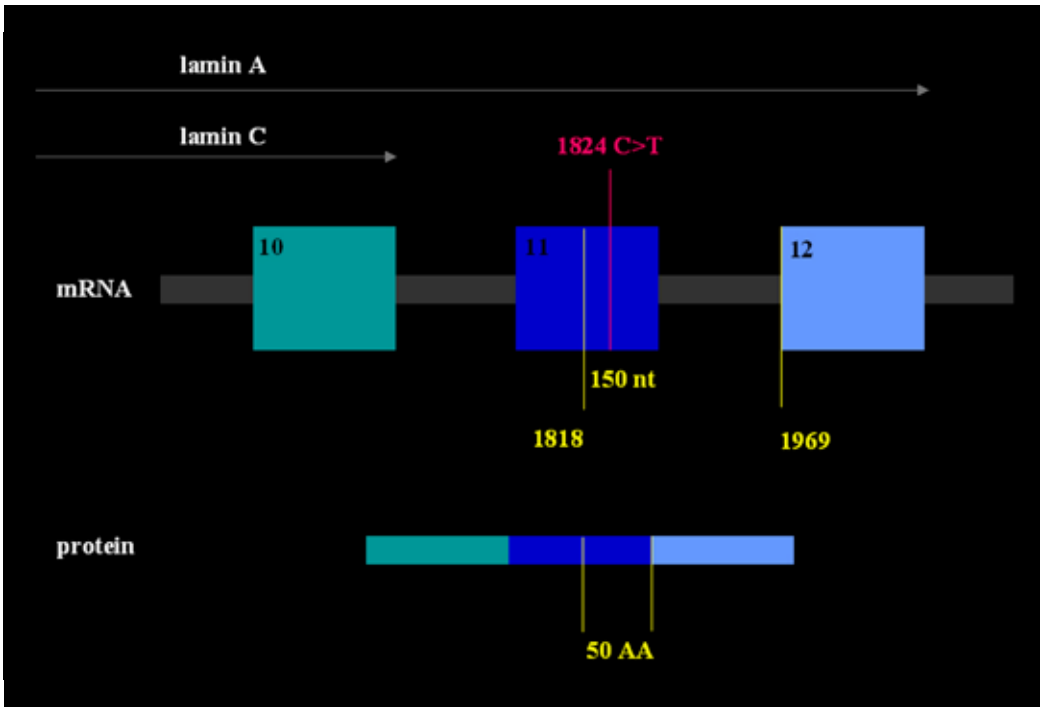


Beine einer 15-jährigen Patientin

Die Diagnosesicherung erfolgt am einfachsten durch den Nachweis der typischen LMNA-Mutation aus einer EDTA-Blutprobe.

Therapieaoption Lonafarnib

Es gilt therapeutisch zu verhindern, dass die Farnesyl-Gruppe an das Prelamin angeheftet wird. Ohne die Farnesyl-Gruppe ist das Progerin zwar etwas länger als das normale Lamin A, ist aber



Bei der Progerie kommt es im Lamin A-Gen (LMNA) an der Stelle 1824 zu einem Fehler. Es entsteht eine normalerweise nicht vorhandene neue Schnittstelle, die zu einem Herausschneiden von 150 Nukleinsäuren (nt) und damit zu einem Verlust von 50 Aminosäuren (AA) im Lamin A-Gen führt.

funktionstüchtiger. Die Farnesyl-Anheftung wird durch den Farnesyltransferase-Inhibitor Lonafarnib erreicht, der als erstes Medikament von der EMA und der FDA den Orphan Drug Status zur Behandlung der Progerie erhalten hat und unter dem Handelsnamen Zokinvy (Eiger Biopharmaceuticals) kurz vor der Marktzulassung steht (Dhillon 2021).

Erste Studien zur Behandlung mit Lonafarnib sind veröffentlicht und zeigen eine Verzögerung des Krankheitsverlaufs (Gordon et al. 2016, Gordon et al. 2018). Hochrechnungen lassen vermuten, dass durch die Behandlung wahrscheinlich einige zusätzliche Lebensjahre gewonnen werden können. Je früher die Therapie mit dem Farnesyltransferase-Inhibitor eingeleitet wird, desto mehr Lebenszeit kann für die betroffenen Kinder gewonnen werden.

Die Behandlung mit Lonafarnib bedeutet einen Meilenstein in der Geschichte der Progerie, die zum ersten Mal – über 100 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung (Hutchinson 1886) – behandelbar geworden ist. Da eine möglichst frühe Therapie den besten Behandlungserfolg bedingt, ist eine rechtzeitige Diagnose der Erkrankung von besonderer Bedeutung.

Die individuelle Dosierung des Medikaments ist abhängig von der jeweiligen Körperoberfläche der Progerie-Patienten. Einige Kinder vertragen Lonafarnib völlig problemlos, andere bekommen mit Therapiebeginn gastrointestinale Probleme mit Erbrechen und Gewichtsverlust.

Bei diesen Patienten bietet sich ein Symptom-orientiertes Einschleichen der Dosierung und eine engmaschige Einbindung der Familie in das therapeutische Vorgehen an. Die Behandlung an einem mit Progerie erfahrenen Zentrum ist besonders in der Phase der Therapieeinstellung empfehlenswert.

Progerie-Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Münster

Unsere Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Münster befasst sich mit der Erforschung der molekularen Ursachen der Progerie. Die Forschung erfolgt im Rahmen des European Progeria Research Consortiums (EuroProgeria), einer europäischen Kollaboration verschiedener Forschungsgruppen (www.orpha.net).

Literatur

Dhillon, S. (2021) Lonafarnib: First Approval. Drugs, 81, 283-289.

Gordon, L. B., S. E. Campbell, J. M. Massaro, R. B. D'Agostino, Sr., M. E. Kleinman, M. W. Kieran & M. A. Moses (2018) Survey of plasma proteins in children with progeria pre-therapy and on-therapy with lonafarnib. Pediatr Res, 83, 982-992.

Gordon, L. B., M. E. Kleinman, J. Massaro, R. B. D'Agostino, Sr., H. Shappell, M. Gerhard-Herman, L. B. Smoot, C. M. Gordon, R. H. Cleveland, A. Nazarian, B. D. Snyder, N. J. Ullrich, V. M. Silvera, M. G. Liang, N. Quinn, D. T. Miller, S. Y. Huh, A. A. Dowton, K. Littlefield, M. M. Greer & M. W. Kieran (2016) Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation, 134, 114-25.

Hutchinson, J. (1886) Congenital Absence of Hair and Mammary Glands with Atrophic Condition of the Skin and its Appendages, in a Boy whose Mother had been almost wholly Bald from Alopecia Areata from the age of Six. Med Chir Trans, 69, 473-7.

Informationen

■ **Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt**
Universitätsklinik Münster
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster
www.medizin.uni-muenster.de

■ **Weitere Informationen**
www.eigerbio.com



Das Becken-venensyndrom

Pelvic-Congestion-Syndrom (PCS)

Das Pelvic-Congestion-Syndrom (PCS) betrifft viele Patientinnen mit Unterleibsschmerzen; die Erkrankung wird oftmals fehl- oder gar nicht diagnostiziert. Erfahrungsgemäß werden Veränderungen an den Eierstöcken, wie etwa Zysten oder eine Blasen- oder Darmentzündung als ursächlich für die oftmals starken Beschwerden vermutet. Beim PCS handelt es sich jedoch um ein Krampfaderleiden (Varikosis) im Bauchraum, das bei etwa einem Drittel aller Frauen mit chronischen Unterleibsschmerzen auszumachen ist. Das PCS erfordert eine endovaskuläre Behandlung mit der entsprechenden interventionellen Therapieoption.

Einleitung

Eine Erstbeschreibung von Krampfaderleiden im kleinen Becken findet sich bereits im Jahre 1857 durch den französischen Anatomen und Chirurgen Louis Alfred Richet. Aktuell leidet Schätzungen zufolge jede dritte Frau mit einem chronischen Unterleibsschmerz am sogenannten „Beckenvenensyndrom". Es betrifft vorwiegend Frauen im gebärfähigen Alter. Bei etwa 15 % aller 20-50-jährigen Frauen kann eine Beckenvenenvarikosis diagnostiziert werden. Im späteren Verlauf entwickeln etwa 50 % dieser Patientinnen das ausgeprägte Krankheitsbild des Beckenvenensyndroms. Das Beckenvenensyndrom ist gekennzeichnet durch chronische, meist linksseitige Unterleibsschmerzen, die länger als 6 Monate anhalten. Betroffene berichten von zunehmenden Beschwerden hauptsächlich bei sitzenden und stehenden Tätigkeiten; eine Linderung verschafft das Liegen. Die Intensität verstärkt sich in den Abendstunden oder zu Beginn des Menstruationszyklus sowie möglicherweise beim Geschlechtsverkehr. Die typischen Beschwerden sind ein starkes Indiz für ein Stauungssyndrom und somit für das Vorhandensein einer Beckenvenenvarikosis. Finden sich zudem atypische Krampfadern am Gesäß, der Vulva oder der Beine, so kann mit hoher Sicherheit an ein PCS gedacht werden. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um Krampfadern, die sich im tiefen Becken verstecken und sich als Gefäßnetz um die Organe des kleinen Beckens (Gebärmutter, Eierstöcke, Scheide, Blase und Darm) erstrecken.



Ilhami Benli

Unklare Diagnosestellungen

Die schwer zu lokalisierenden Schmerzen erschweren die richtige Diagnosestellung erheblich. Betroffene Frauen werden an die unterschiedlichsten Fachärzte zur Abklärung der Beschwerden überwiesen. Sämtliche Organe, die sich im kleinen Becken befinden, werden als Ursache in Betracht gezogen - Pathologien jedoch häufig ausgeschlossen, sodass nicht selten als Verdachtsdiagnose eine psychosomatische Erkrankung als Fehldiagnose ausgesprochen wird. Häufig werden nicht indizierte und vermeidbare Operationen, wie diagnostische Laparoskopien (Bauchspiegelungen) oder schwere unnötige Eingriffe wie eine Hysterektomie (Entfernung der Gebärmutter) an PCS-Patienten durchgeführt. Studien belegen, dass bei etwa 10 - 15 % aller Hysterektomien eine Varikosis der Beckenvenen als Ursache der Beschwerden nachgewiesen werden konnte. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Folgen einer Hysterektomie und der Schwere des Eingriffs erscheint diese oftmals vorschnelle operative und irreversible Behandlung gerade bei jüngeren Frauen als eine einschneidende Maßnahme. Mit Durchführung der Gebärmutterentfernung ist die fruchtbare Phase der Patientin unwiderruflich beendet. Die vermeintlichen Verdachtsdiagnosen korrelieren mit der jeweiligen Fachdisziplin des Behandlers. Bei den anschließend durchgeführten Operationen werden bisweilen die dann sichtbaren Beckenvenenvarizen identifiziert und mittels Ligatur oder Clipping (mit) versorgt, jedoch finden sich häufiger Rezidivraten mit gravierenderen Beschwerden. Dies ist der insuffizienten Versorgung des tiefen Venenplexus der sich um viele Organe ausbildet sowie der unklaren Ursache der Varikosis geschuldet.

Entsprechend dem Krampfaderleiden der unteren Extremität, gibt es auch im Beckenbodenbereich verschiedene Stadien der Ausprägung der Varikosis. Abhängig vom Ausbildungsgrad der Krampfadern und des dazugehörigen Stauungssyndroms können betroffene Patienten stärkere und weniger starke Beschwerden entwickeln. Krampf-



Abbildung 1: Reflux aus der Nierenvene in die V. ovarica links

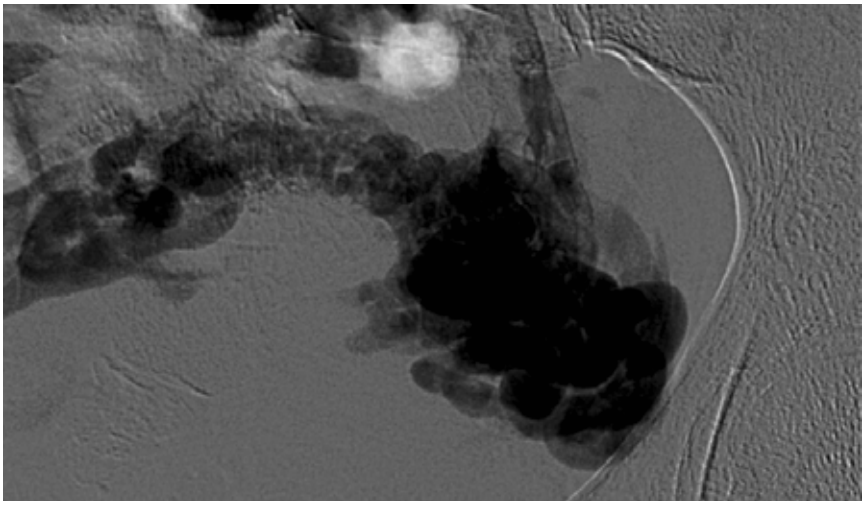


Abbildung 2: Reflux der V. ovarica links mit Stauung des parauterinen Venenplexus

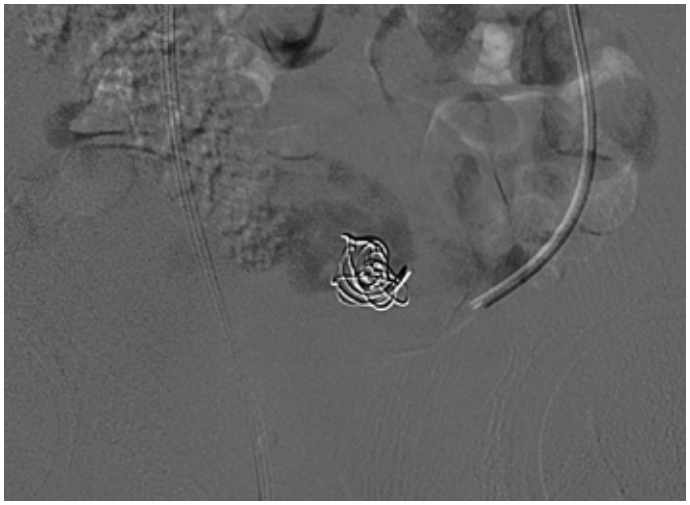


Abbildung 3: Coiling Venenplexus

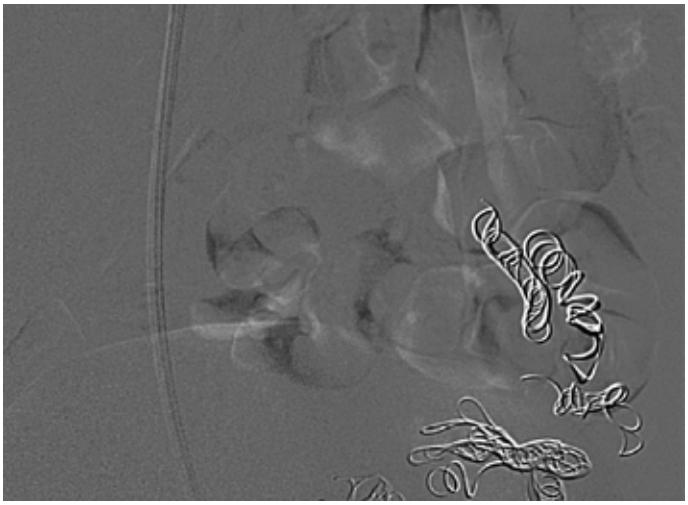


Abbildung 4: Vollständig obliterierte Ovarialvene

adern des Beckens bilden nicht nur Frauen aus. Auch das männliche Geschlecht kann von dieser Erkrankung betroffen sein. Nahezu die Hälfte der an PCS Erkrankten sind Männer. Anders als bei Frauen sind die Krampfadern des Beckens äußerlich sichtbar. Bei betroffenen Männern finden sich andere, potentiell folgenschwere klinische Befunde, wie die Ausbildung von Varikozelen (Krampfadern des Hodensackes), was mit einer Entwicklung einer Infertilität assoziiert ist. Es wäre im Sinne der PCS-Patienten dringend zu fordern, dass auch Urologen, Gynäkologen und andere Fachdisziplinen das Beckenvenensyndrom bei der differentialdiagnostischen Abklärung bedenken.

Ursachen

Die Ursachen des Beckenvenensyndroms sind zumeist auf die anatomischen Strukturen und auf eventuelle Kompressionssyndrome der Venen zurückzuführen. Physiologisch mündet bei der Frau die linke Ovarialvene (beim Mann die linke V. testicularis) im 90 Grad-Winkel senkrecht in die linke Nierenvene. Dies ist ein eher ungünstiger Winkel für den Abstrom des Blutes aus dem kleinen Becken. Auf der rechten Seite mündet die Eierstockvene in einem 40 Grad-Winkel in die untere Hohlvene und hat einen günstigeren Mündungswinkel für den venösen Abstrom. Im Rahmen von Schwangerschaften und dem Wachstum des Fetus kommt es zur Kompression der Venen des Bauchraumes. Hierbei muss das venöse Blut dann über Umleitungen zum Herzen zurückgeführt werden. Es entwickeln sich erhebliche Stauungen, die zumeist in der linken Ovarialvene zu einer Insuffizienz der Venenklappen führen und somit die Ausbildung von Varizen begünstigen. Im weiteren Verlauf entstehen dann verstärkt geschlängelte Krampfadern im kleinen Becken. Dieses Stauungssyndrom führt zu einer Ausschüttung von Entzündungs- und Schmerzmediatoren, wodurch sich das Beckenvenensyndrom klinisch darstellt.

Es finden sich neben diesem Mechanismus noch weitere Kompressionssyndrome wie z. B. das Nussknacker-Syndrom, eine seltene vaskuläre Anomalie mit Kompression der linken Nierenvene und das May-Thurner-Syndrom, eine Blutabflussstörung auf der linken Beckenseite. Dabei wird die linke Beckenvene (Vena iliaca communis sinistra) zwischen Promontorium und rechter gemeinsamer Beckenarterie (Arteria iliaca communis dextra) eingeengt. Als weitere Risikofaktoren für ein Beckenvenensyndrom



Das ablösbare Platin-Mikroimplantat in Form einer Spirale wird zur endovaskulären Behandlung von Anomalien im peripheren Gefäßsystem (z. B. variköse Venen) und standardmäßig bei der Therapie von Aneurysmen eingesetzt. Um das Implantat (Prestige Plus, Fa. BALT) optimal zu platzieren, ist es fest mit dem Pusher-Draht verbunden. Der feine Draht minimiert Bewegungen des Mikrokatheters während der Implantation und ist mit röntgensichtbaren Markern versehen. Die Platinspirale wird durch ein elektrothermisches System in weniger als 1 Sekunde freigesetzt.

sind die Adipositas, häufiges Stehen, schweres Heben sowie Beckenvenenthrombosen zu nennen.

Diagnostik und Therapie des Beckenvenensyndroms

Aufgrund des chronischen Unterleibsschmerzes werden die Patientinnen zuerst beim Gynäkologen vorstellig. Bei der diagnostisch durchgeführten transvaginalen Ultraschalluntersuchung werden nicht selten vom Gynäkologen „suspekte Gefäßerweiterungen um die Gebärmutter" befundet. Nun sollte unbedingt an die Differentialdiagnose eines Beckenvenensyndromes gedacht werden.

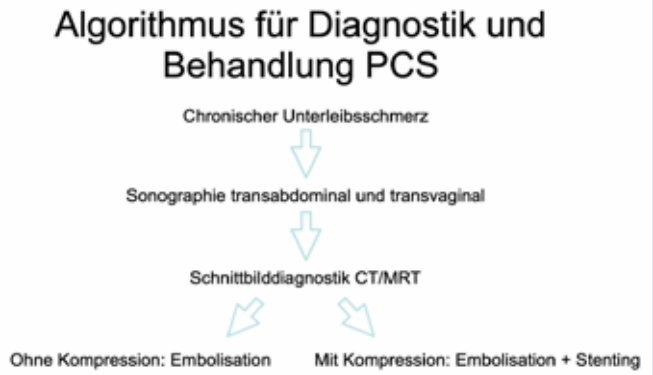
Die weitergehende Diagnostik erfolgt bestenfalls durch einen Gefäßspezialisten. Ergänzend zum bereits beim Gynäkologen nachgewiesenen, erweiterten Venenplexus im kleinen Becken, werden die Gefäßstrukturen der Nierenvenen, der Ovarialvenen und der Beckenvenen beurteilt, um einen Reflux in den Ovarialvenen zu sichern und anderweitige Kompressionssyndrome auszuschließen. Bei schlechter Schallbarkeit oder unklaren Befunden sollte eine weiterführende Schnittbilddiagnostik mittels CT- oder MR-Phlebographie durchgeführt werden, um die Diagnosestellung zu sichern.

Eine Indikation zur Behandlung einer Ovarialvenenvarikosis findet sich bei einer Gefäßerweiterung der Ovarialvene von >6 mm. Physiologisch hat die Ovarialvene eine Kaliberstärke von etwa 4 mm. Nicht selten weisen die Patientinnen erweiterte Ovarialvenen von >7 mm auf. Bei gesicherter Diagnose kann eine interventionelle (kathetergestützte) Therapie durchgeführt werden. Hierbei ist das Therapieziel, die Venen in minimalinvasiver Technik mittels Implantation von Coils (Implantate aus Metallspiralen, z. B. Prestige Plus, Fa. BALT) zu veröden. Die Patientinnen werden im Katheterlabor in liegender Position behandelt. Nach örtlicher Betäubung der Leiste wird die Leistenvene punktiert, um einen Zugang für die notwendigen weiteren Katheter zu schaffen. Nach Sondierung der linken Nierenvene wird unter Verabreichung von Kontrastmittel die Diagnose gesichert und die Therapie begonnen (Abbildungen 1-2).

Schritt für Schritt wird der Venenplexus im kleinen Becken mittels kleinen Metallspiralen verödet, sodass ein Stauungssyndrom verhindert wird. Dafür werden mehrere Coils implantiert. In Kombination mit einem Flüssigembolisat (z. B. SquidPeri, Fa. BALT) werden großkalibrige, längere Strecken der Ovarialvene vollständig obliteriert (Abbildungen 3-4). Das Flüssigembolisat verschließt zuverlässig Erweiterungen oder Missbildungen in den peripheren Arterien und Venen (z. B. arteriovenöser Malformationen). Das Flüssigembolisat „SquidPeri" steht dem Operateur in drei verschiedenen Viskositäten therapeutisch zur Verfügung, um sowohl kleinkalibrige, als auch größere Gefäße zu verschließen. Das in SquidPeri enthaltene mikronisierte Tantalum sorgt für eine sehr gute Röntgensichtbarkeit, ermöglicht eine sichere und zielgenaue Embolisation der krankhaft veränderten Blutgefäße und bildet damit einen dauerhaften Verschluß. Die Prozedur erfolgt relativ schmerzfrei. Die Dauer der Behandlung beträgt etwa 90 Minuten. Die Patientinnen bemerken bereits während der Intervention ein Nachlassen der initialen Beschwerden des Beckenvenensyndromes.

Mit dieser minimalinvasiven Behandlungsstrategie kann ein hoher Behandlungserfolg (>90 %) erzielt werden. Die Patientinnen werden am Folgetag aus der Krankenhausbehandlung entlassen und sind in der Regel beschwerdefrei.

Patientenvorstellung:
Patientin A.L., 33 Jahre alt, wurde im Juni 2021 vorstellig. Sie berichtete von seit ca. 2 Jahren bestehenden Beschwerden im linken Unterleib, die seit 12 Monaten deutlich an Intensität zugenommen hätten. In der Anamnese wurden die typischen Symptome mit verstärkten Beschwerden im Sitzen und Stehen sowie Linderung im Liegen angegeben.
Zu der Erstkonsultation brachte die Patientin einen CT-Befund des Abdomens mit. Diese Untersuchung wurde zwecks Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen des Abdomens bereits vor 12 Monaten angefertigt. Eine radiologische Befundbeschreibung einer dilatierten Ovarialvene links sowie einer parauterinen Varikosis fanden sich jedoch in den Unterlagen nicht, waren aber sichtbar vorhanden. Frau L. ist nicht die erste Patientin bei der die radiologischen Zeichen eines PCS übersehen werden.
In der Ultraschalluntersuchung konnte ein Reflux der V. ovarica linksseitig ausfindig gemacht wurden.
Frau L. wurde wie viele Patientinnen aufgrund ihrer nicht diagnostizierten Symptomatik als psychosomatisch krank deklariert.
Im Juli 2021 wurde die Patientin interventionell erfolgreich am PCS behandelt. Die Patientin ist seitdem beschwerdefrei.



Informationen

■ **Chefarzt Ilhami Benli**
Klinik für Gefässmedizin und endovasculäre Chirurgie
Ilm-Kreis-Kliniken
Arnstadt-Ilmenau gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Jena
Bärwinkelstraße 33
99310 Arnstadt
www.ilm-kreis-kliniken.de

■ **Weitere Informationen:**
BALT GERMANY GmbH
Willstätterstraße 13
40549 Düsseldorf
www.germany.baltgroup.com

Schlaganfall und das persistierende Foramen ovale (PFO)



Nach Herzerkrankungen und Krebsleiden ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache in Deutschland und die häufigste Ursache für eine Langzeitbehinderung. Die Inzidenz beträgt in Deutschland ca. 180/100.000. Jährlich erleiden etwa 260 000 Patienten einen Schlaganfall und damit in Deutschland täglich etwa 550 Menschen.

Einleitung

Ungefähr 80 % der Schlaganfälle sind durch einen plötzlichen, lokalisierten Durchblutungsmangel im Gehirn (ischämischer Hirninfarkt) bedingt, was in Folge zu einem Absterben von Gehirngewebe führt. Ursächlich hierfür können eine Einengung/Verschluss der Hals- und Hirnarterien durch Arteriosklerose mit darauf aufgelagerten Blutgerinnseln aus Thrombozyten oder Blutgerinnseln aus den Gerinnungsfaktoren des Blutes (syn. Embolus;) aus dem Herzen sein. Die Unterscheidung der verschiedenen Gerinnsel ist für die Therapie von Bedeutung. Auch eine Hirnblutung, die durch einen Einriss einer Arterienwand zu einer Schädigung des Hirngewebes führt, kann einen Schlaganfall verursachen. Die Symptome und Folgen einer Hirnblutung gleichen denen eines ischämischen Hirninfarktes. Eine Unterscheidung zwischen einem ischämischen Hirninfarkt und einer Hirnblutung ist nur durch eine computertomographische oder kernspintomographische Untersuchung des Schädels (CT oder MRT) möglich. Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Herzrhythmusstörungen, Alkoholmissbrauch, Rauchen, mangelnde Bewegung, Übergewicht, das biologische Alter und eine familiäre Vorbelastung können die Entstehung eines Schlaganfalls begünstigen.

Der Schlaganfall verursacht eine irreversible Schädigung des Gehirns, die in der Regel mit funktionellen Störungen einhergeht. Je nach neurologischer Lokalisation können verschiedene Körperfunktionen von Ausfällen wie Lähmungen, Störungen der Sprache, des Sprachverständnisses, des Gedächtnisses, Seh- und Hörstörungen betroffen sein. Dementsprechend vielfältig sind die Vorboten z. B. Sehstörungen, eine Halbseitensymptomatik (Taubheit oder Lähmung), Sprachstörungen, Schwindel und Kopfschmerzen, die einen Schlaganfall ankündigen können. Beim Auftreten dieser Symptome sollte unmittelbar eine medizinische Versorgung eingeleitet werden, da es sich um einen medizinischen Notfall handelt. Bei fast jedem 3. Patienten treten im Vorfeld eines Schlaganfalls vorübergehende neurologische Ausfälle auf. Diese werden auch als transitorisch-ischämische Attacke (TIA) bezeichnet, wenn sich die Symptomatik innerhalb von 24h ohne Therapie wieder zurückbildet.

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen nach einem Schlaganfall

Die Schlaganfallversorgung sollte Leitlinien-konform (https://dgn.org) unter Beachtung unterschiedlicher Behandlungskriterien in zertifizierten Zentren/Stroke Units erfolgen. Jeder diagnostizierte oder auch nur vermutete Schlaganfall muss schnellstmöglich einer fachgerechten Behandlung zugeführt werden, da der Thrombus, der das Gefäß verschließt, nur eine begrenzte Zeitspanne (4 - 5 Stunden) durch die Lysetherapie aufgelöst werden kann. Neben der Akutbehandlung erfolgt eine differentialdiagnostische Abklärung, um das Risiko für das erneute Auftreten eines Schlaganfalls zu minimieren. Jeder 20. Patient erleidet innerhalb eines Jahres einen weiteren Schlaganfall; jeder dritte Patient innerhalb der folgenden fünf Jahre.

Die Ursachenabklärung ist für die adäquate Therapie und zur Vermeidung weiterer Schlaganfälle von besonderer Relevanz. Zur Abklärung der jeweiligen Ursache eines Schlaganfalls werden neben der klinischen Untersuchung standardmäßig bildgebende Verfahren vom Schädel und den Hirngefäßen sowie ergänzende kardiologische Untersuchungen durchgeführt. Neben Ruhe- und Langzeit-EKG ist eine Echokardiographie des Herzens dringend zu empfehlen, um organische Auffälligkeiten feststellen zu können. Besteht der Verdacht auf eine kardiologische Ursache des



Priv.-Doz. Dr. med. Saskia Meves



Prof. Dr. med. Dirk Woitalla



Der PFO-Okkluder besteht aus einem Drahtgeflecht aus Nitinol. Um die Verschlusseigenschaften des Implantats zu verbessern, enthalten die Schirme ein dünnes Polyestergewebe.

Schlaganfalls (beispielsweise ein Blutgerinnsel im linken Herzohr), so muss eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden.

Blutgerinnsel, die aus Thrombozyten entstehen, werden medikamentös mit Thrombozytenfunktionshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel) behandelt. Blutgerinnseln, die bei der Gerinnung des Blutes entstehen, wird medikamentös mit Antikoagulantien wie z. B. Marcumar, Apixaban, Dagibatran, Edoxaban oder Rivaroxaban therapeutisch begegnet. Bei Bedarf können ergänzend Lipidsenker eingesetzt werden, um die Blutfettwerte zu senken und damit der Atherosklerose entgegenzuwirken. In ausgewählten Fällen kann die Entfernung des Blutgerinnsels operativ durch Thrombektomie erfolgen.

Potentielle Risikofaktoren müssen erkannt werden, um einem Rezidiv vorzubeugen. Die häufigste tachykarde Herzrhythmusstörung, das Vorhofflimmern, erhöht das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden relevant. Allein in Deutschland ist diese Form der Herzrhythmusstörung für mindestens 20 % aller Schlaganfälle pro Jahr verantwortlich. Das Vorhofflimmern ist von ungeordneten elektrischen Impulsen in den Herzvorhöfen gekennzeichnet. Dadurch können sich insbesondere im höheren Lebensalter Blutgerinnsel bilden, die in die hirnversorgenden Gefäße gespült werden können. Bei jüngeren Schlaganfall-Patienten werden andere Ursachen für Embolien aus dem Herzen beobachtet -hierzu zählt insbesondere das offene Foramen ovale.

Das offene oder persistierende Foramen ovale (PFO)

Das sogenannte „persistierende Foramen ovale (PFO)" ist eine angeborene Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof des Herzens. Beim Embryo wird das sauerstoffreiche Blut unter Umgehung der noch nicht funktionsfähigen Lunge in den linken Vorhof und anschließend in den Körperkreislauf geleitet. Die Lunge wird vor der Geburt nicht mit Sauerstoff versorgt und ist damit funktionell in diesem Stadium der menschlichen Entwicklung noch nicht bedeutsam. Mit dem ersten Atemzug des Neugeborenen ändert sich die Durchblutung im Herzen grundlegend. Durch den plötzlichen Druckabfall in der Lunge fließt das Blut nunmehr nicht mehr vom rechten in den linken Vorhof, sondern vom rechten Vorhof über die rechte Herzkammer in die Lunge und von dort aus in den linken Vorhof. Da sich der Druckabfall auch im rechten Vorhof wiederfindet, kehrt sich der Blutfluss zwischen den Vorhöfen um. Zwischen den Vorhöfen befindet sich eine Scheidewand, die sich ähnlich einem Ventil, normalerweise zum linken Vorhof hin öffnet. Durch die Umkehr des Blutflusses verschließt sich dieses Ventil und die beiden Septen (Septum primum und

Beim Vergleich von PFO-Okkluder plus Langzeit-Plättchenhemmung zur alleinigen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS zeigte sich in der CLOSEStudie der interventionelle PFO-Verschluss klar überlegen: Während in der Okkluder-Gruppe kein einziger Schlaganfall zu verzeichnen war, kam es in der Plättchenhemmer-Gruppe bei insgesamt 14 Patienten zu einem Schlaganfall. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 97 % (Hazard Ratio 0,03; 95 % Konfidenzintervall 0–0,26, p<0,001). Auffällig war, dass die Mehrzahl der Schlaganfälle in der Plättchenhemmer-Gruppe diejenigen Patienten betraf, die sowohl ein PFO als auch ein Vorhofseptum-Aneurysma besaßen (Schlaganfallrate 12,2 % vs. 3,1 %).

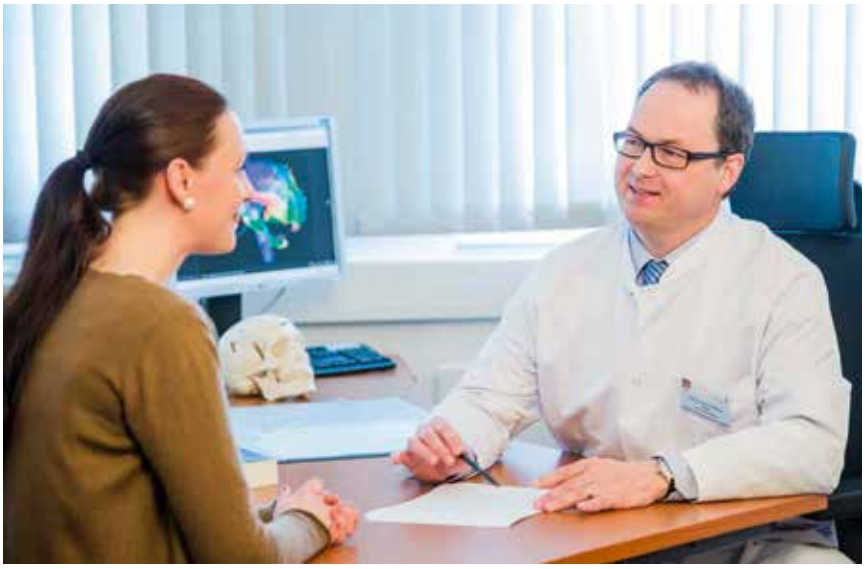


septum secundum) die die Herzscheidewand bilden, werden gegeneinandergedrückt und somit verschlossen. Bei ca. 75 % der Menschen schließt sich diese Verbindung unmittelbar nach der Geburt; Septum primum und septum secundum verwachsen im Laufe der weiteren Entwicklung. Bei PFO-Patienten kommt es zu keinem vollständigen Verschluss der beiden Septen. Ein persistierendes oder offenes Foramen ovale bleibt lebenslang bestehen und ist mit einem relevanten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet.

Der unvollständige Verschluss der beiden Septen ist relativ häufig. Bis zu 25 % aller Menschen leben nach der Geburt mit einem persistierenden offenen Foramen ovale in der Vorhofscheidewand. Das PFO als solches ist vom Patienten nicht zu bemerken und zeigt keine Symptome. Unter bestimmten Umständen können Blutgerinnsel über das Foramen ovale vom rechten in das linke Herz übertreten und dadurch einen Schlaganfall verursachen. Diese Blutgerinnsel stammen häufig aus den Venen, in denen ein reduzierter Blutfluss häufiger auftritt als in den Arterien. Dies ist beispielsweise bei einer Thrombose der Fall. Löst sich ein Embolus aus einer Vene, wird dieser normalerweise über die rechte Herzhälfte in die Lunge geleitet. Die Lunge wirkt wie ein Filter und verhindert, dass diese Embolie nicht in den großen Blutkreislauf übertreten kann. Der große Blutkreislauf versorgt neben dem Körper auch das Gehirn mit Sauerstoff-angereichertem Blut. Bei einem offenen Foramen ovale wird die Lunge umgangen und der Embolus kann auf diese Weise in die arterielle Strombahn gelangen. Daraus resultiert ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko. Nicht selten ist das PFO mit weiteren angeborenen Veränderungen des Herzens vergesellschaftet. Neben einem PFO findet sich häufig eine Vorwölbung bzw. Aussackung der Scheidewand (Vorhofseptumaneurysma) zwischen rechtem und linkem Vorhof. Das kombinierte Vorliegen eines PFO mit einem Vorhofseptumaneurysma kann das Schlaganfallrisiko weiter erhöhen.

Therapeutisches Vorgehen nach Schlaganfall mit Vorliegen eines PFO

Die diagnostische Abklärung und die Festlegung der jeweiligen Therapie sollte bei Schlaganfall-Patienten mit einem nachgewiesenen PFO interdisziplinär (Neurologen und Kardiologen) erfolgen. Insbesondere die therapeutische Option eines PFO-Verschlusses gilt es im Team zu diskutieren. Um einen Rezidiv-Schlaganfall zu verhindern, wird das PFO mit einem Schirmchen oder „Okkluder" interventionell verschlossen. Dazu wird das Verschluss-System minimalinvasiv über einen in die Leiste gelegten Katheter im Herzen platziert. Neue wissenschaftliche Studien konnten einen Vorteil für den PFO-Verschluss gegenüber der medikamentösen Therapie für ausgewählte Patienten zeigen.



Interventioneller PFO-Verschluss

Entsprechend den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie kann allen Patienten im Alter zwischen 16 und 60 Jahren mit einem Schlaganfall unklarer Ursache und einem offenen Foramen ovale mit moderatem oder ausgeprägtem rechts- links Fluss zur Versorgung mit einem PFO-Verschluss geraten werden.

Voraussetzungen für den Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Schlaganfall

- Embolischer Hirninfarkt durch Neurologen und Bildgebung bestätigt
- PFO mit Rechts-Links-Shunt durch Echokardiographie bestätigt
- Alter 16 Jahre bis 60 Jahre
- Keine anderen Emboliequellen aus dem Herzen wie z. B. Blutgerinnsel im Vorhofohr
- Keine anderen Gerinnungsstörungen (z. B. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom)
- Bildgebender Ausschluss einer Embolie-Quelle aus den hirnversorgenden Gefäßen z. B. Stenosen, Dissektion
- Herzrhythmus-Untersuchungen negativ für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns

Nach dem Verschluss des PFO wird für die Dauer von 12 - 24 Monaten eine Begleittherapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalizylsäure und/oder Clopidogrel) in Abhängigkeit von den jeweiligen Begleitbefunden und Risikofaktoren durchgeführt. Bei Patienten über 60 Jahre sind andere Schlaganfallursachen und Risikofaktoren zu beachten als bei jüngeren Patienten. Ein interventioneller Verschluss ist insbesondere bei Patienten mit erneuten Ereignissen unter medikamentöser Therapie, Hochrisikopatienten und bei Patienten die die Medikamente nicht vertragen zu empfehlen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Saskia Meves**
Oberärztin Klinik für Neurologie

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

■ **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.**
German Neurological Society
Reinhardtstr. 27 C
10117 Berlin
https://dgn.org

Kaliumbromid – ein unterschätztes Antikonvulsivum



Ein vermeintlicher Irrtum führte zur Entdeckung der antiepileptischen Eigenschaften von Brom, die Sir Charles Locock zugeschrieben wird, aber auf den deutschen Arzt Otto Graf zurückgeht. Er nahm in einem Selbstversuch 3 Mal täglich 664 mg Kaliumbromid über 14 Tage ein und berichtete 1842 über eine brominduzierte reversible Impotenz. Locock setzte daraufhin Kaliumbrom (KBr) in einer Dosierung von 3 x täglich 664 mg bei einer jungen Frau mit bislang therapieresistenter hysterischer Epilepsie ein. In den anschließenden 14 Behandlungsmonaten blieb die Patientin anfallsfrei. Auf der Sitzung der Royal Medical & Chirurgical Society berichtete Locock 1857 über 15 Frauen mit hysterischer Epilepsie, von denen nur eine nicht auf die tägliche Gabe von 332–664 mg KBr ansprach. Das war der Beginn einer modernen medikamentösen Epilepsiebehandlung.

Pharmakologie

KBr ist ein weißes Pulver mit salzigem Geschmack mit guter Wasserlöslichkeit, was für die Anwendung per Sonde günstig ist. Oral aufgenommen wird es nach 1–3 h im oberen Dünndarm resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 95 % über die Nieren. Die Substanz hat bei Erwachsenen eine Halbwertszeit von 8–14 Tagen, bei Kindern von 6–8 Tagen. Ein steady state wird bei Erwachsenen nach 4–6 Wochen, bei Kindern bereits nach 3–4 Wochen erreicht.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von KBr ist nicht exakt geklärt: Tierexperimentell konnte eine Verstärkung der GABA-ergen Inhibition gezeigt werden. Bromid-Ionen passieren den Rezeptor-assoziierten Ionenkanal schneller als Chlorid-Ionen, steigern dadurch die Hyperpolarisation und senken so die Erregbarkeit nachgeschalteter postsynaptischer Neurone.

Klinische Anwendung von Kaliumbromid



Prof. Dr. med.
Gerhard Kurlemann

KBr kann sofort ohne Einschleichen in der vollen Tagesdosis verabreicht werden. Es besteht ein großer Dosierungsspielraum, der bezogen auf Körpergewicht und Alter zwischen 20–50–60 mg/kg KG liegt. KBr wird in 1–2 Einzeldosen eingenommen, nicht nüchtern und mit viel Flüssigkeit. Serumspiegelbestimmungen sind möglich und sinnvoll. In der Literatur findet sich eine mittlere Dosierung von 62 mg/kg (33–83 mg/kg KG), mit der mittlere Serumspiegel zwischen 564 µg/ml und 2.530 µg/ml erreicht werden. Eine Serumkonzentration-bezogene Effektivität wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. In der aktuelleren Literatur werden Konzentrationen meist ab 1.000-1.500 µg/ml berichtet. Wie immer muss die jeweilige individuelle Serumkonzentration anhand der klinischen Verträglichkeit und Effektivität herausgefunden werden. Für eine gute Verträglichkeit und konstante Serumspiegel sollte die Kochsalzzufuhr der Patienten stabil gehalten werden. Eine erhöhte Aufnahme von Chlorid über die Nahrung senkt den Bromspiegel durch eine verminderte Rückresorption von Bromid in der Niere, umgekehrt kann eine salzarme Ernährung zu erhöhten Serumspiegeln mit der Gefahr einer Bromintoxikation führen.

Interaktionen

Wesentliche Interaktionen mit anderen Antiepileptika sind nicht beschrieben. Bei einer Kombination mit Phenobarbital sind zusätzliche Sedierungseffekte möglich; auch kann in Kombination mit Fenfluramin bei Kindern mit Dravet-Syndrom eine Sedierung auftreten, die zur Dosisreduktion des Broms führt.

Nebenwirkungen

Relevante Nebenwirkungen sind nach klinischer Erfahrung bei Serumkonzentrationen um 1.000 – 1500 µg/ml selten. Für eine erste Einschätzung der Serumkonzentration von KBr kann die Korrelation zwischen Bromid- und Chlorid-Ionen herangezogen werden: Folgende Formel lässt eine gute Abschätzung der Bromidkonzentration zu: BR (µg/ ml) =-1648.703+15.625xCl (mEg/l). Das Nebenwirkungsprofil von KBr ist im Vergleich mit anderen Antiepileptika nicht schlechter: Hyperexzitabilität, Ataxie, Tremor, Halluzinationen, Psychose, kognitive Einschränkungen und Sedierung in variablem Ausmass können Zeichen einer Überdosierung sein, die mit den oben genannten Dosierungen heute aber so gut wie nicht mehr gesehen werden. Die Therapie einer Überdosierung besteht in der Beschleunigung der Elimination durch Diurese und zusätzlicher NaCl-Gabe. Weitere Nebenwirkungen betreffen vor allem die Haut: Unspezifische Dermatitiden, Bromakne und das sog. Bromoderma tuberosum. In der Regel heilen die Hautveränderungen durch gute Hautpflege und Dosisreduktion folgen-

los aus. Die Bromakne tritt vor allem im Gesicht, Brust, Rücken und an den Streckseiten der Extremitäten auf. Weitere seltene Nebenwirkungen können Bromschnupfen, Konjunktivitis und Sinusitis sein. Gastrointestinale Probleme bei hohen Dosen führen gelegentlich zu Magenschmerzen und Erbrechen, wohl bedingt durch die hohe Osmolarität des Präparates. In diesen Fällen ist eine Verkapselung der Tablette, damit sie sich erst im Dünndarm auflöst, sinnvoll und führt schnell zur Beschwerdefreiheit. Bei Berücksichtigung einer korrekten Einnahme – nicht nüchtern und mit viel Flüssigkeit - ist diese Nebenwirkung vermeidbar.

Eine aktuelle Befragung unter 45 Eltern, deren Kinder eine KBr-Therapie erhalten, hatten 34 Kinder keinerlei Nebenwirkungen, Magenulcus (n=2) und Gastritis (n=2) verschwanden nach Verkapselung der Tablette. 6 Kinder klagten über vorübergehende Bauchschmerzen direkt nach der Einnahme, obwohl alle Kinder KBr nicht nüchtern einnahmen. Bromakne trat bei 4 Kindern auf. Alle befragten Eltern stufen KBr als sehr gut wirksam ein und möchten diese Therapie für ihre Kinder nicht mehr missen.

Bis 1903 wurde die antiepileptische Wirksamkeit in insgesamt 12 publizierten Fallserien mit insgesamt 1381 Patienten mitgeteilt (Tabelle 1). In dieser Zeit avancierten Bromsalze zu dem führenden und lange Zeit einzigen antiepileptisch wirksamen Behandlungsprinzip.

Autor	Patienten (n)	weiblich (%)	anfallsfrei (%)	Anfallsminderung (%)	Unverändert (%)	Nachbeobachtungszeit
Laycock, 1857	14 oder 15	100	93	0	7	< 14 Monaten
Wilks, 1861	11	55	55	36	9	< 20 Monaten
M'Donnel, 1864	5	80	-	-	20	unbekannt
Williams, 1865	37	49	-	-	35	38 Wochen
Radcliffe, 1866	5 oder 6	100	33 oder 40	-	-	unbekannt
Clouston, 1868	29	0	0	83	17	38 Wochen
Echeverria	416	?	-	-	24	unbekannt
Hammond, 1871	286	?	31,4	53	15	unbekannt
Voisin, 1872	96	?	21	65	23	6, 9 Jahre
Otto, 1875	33	3 oder 6	48	-	-	6–9 Jahre
Bennett, 1884	300	?	12	83	5	unbekannt
Turner, 1903	147	?	26	29	45	9 Jahre

Tabelle 1: Effekt von KBr auf epileptische Anfälle 1857 – 1903.

Retrospektive Studien

Seit 1953 wurden bis heute 8 retrospektive Studien publiziert. 1953 berichteten Livingston und Pearson über ihre Erfahrungen in der Behandlung von 196 Kindern mit therapieschwieriger symptomatischer Epilepsie. Von 102 therapieresistenten Kindern nahmen 94 erstmalig Brom in Form verschiedener Salze ein. Kinder unter 6 Jahren erhielten 3 x 600 mg Bromid, ältere Kinder 3 x 1.000 mg täglich bei gleichzeitig salzarmer Kost. 61 Kinder (31 %) wurden anfallsfrei, bei weiteren 39 Kindern (20 %) verringerte sich die Anfallsfrequenz um mehr als 75 %. Eine vergleichbare Response zeigten die zuvor therapieresistenten Kinder: 28 (27,5 %) wurden anfallsfrei, bei 19 (18,6 %) nahmen die Anfälle um mehr als 75 % ab. Grand-mal-Anfälle profitierten deutlich besser als andere Anfallsformen.

Boenigk et al. publizierten mit der Frage, ob eine Bromtherapie noch sinnvoll ist, 1985 die Behandlungsergebnisse mit KBr add-on von 22 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 23 Jahren, 50 % mit einer Grand-mal-Epilepsie, in einem Fall sogar als Monotherapie. 14 % der Behandelten wurden anfallsfrei und 45 % erfuhren eine wesentliche Besserung im Sinne einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfälle. Auch hier respondierten Grand-mal-Anfälle besser als gemischte Epilepsieformen. Eine Verschlechterung der Anfallssituation erfuhren 5 Patienten, vornehmlich trat eine Aktivierung von epileptischen Myoklonien auf. Interaktionen mit anderen Antiepileptika ergaben sich nicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass KBr eine Grand-mal-Epilepsie im Kindes- und Jugendalter positiv beeinflusst.

Ernst et al. werteten 1988 die Daten von 36 Kindern im Alter von 1 - 22 Jahren mit frühkindlicher Grand-mal-Epilepsie bei Therapieresistenz für Phenobarbital, Primidon und Valproat unter add-on KBr aus: 19 Kinder litten an generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (GTCS), 13 Kinder mit zusätzlichen myoklonischen und myoklonisch-astatischen Anfällen sowie Absencen. 32 % der Kinder mit GTCS wurden anfallsfrei, 21 % reduzierten die Anfälle um 75 %, und 26 % um 50 – 75 %, bei den anderen Anfallsformen wurde kein Kind anfallsfrei, 4 % bzw. 46 % profitierten mit einer Anfallsreduktion von 75 % bzw. 50 %. Als Nebenwirkungen traten Akne (n=4), Ataxie und Vigilanzverminderung (n=5) sowie Appetitminderung und Gewichtsabnahme (n=4) auf, die bei Dosisreduktion komplett reversibel waren.

Woody (1990) berichtet über den Einsatz von Brom add-on in einer mittleren Dosis von 33 mg/kg KG/Tag (11–50 mg/kg KG) bei 11 Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren mit einem breiten Spektrum therapieresistenter Epilepsie unterschiedlicher Dauer: 2/11 Kindern wurden anfallsfrei, 4/11 Kindern reduzierten ihre Anfälle bis zu 95 %, 5/11 Kindern zeigten keinen Benefit von Brom. 2/11 Kindern hatten dosisabhängig reversible Nebenwirkungen mit Dysarthrie und Anorexie.

Steinhoff und Kruse (1992) bewerteten Brom bei 60 Kindern und Jugendlichen mit pharmakoresistenter Grand mal-Epilepsie. 5 in Monotherapie, 55 add-on zur Basistherapie im Vergleich zu einer gleich großen Kontrollgruppe prospektiv. 27 % wurden anfallsfrei, 32 % reduzierten die GTCS um mehr als 50 %, 41 % respondierten nicht. Die Bromdosis betrug im Mittel 81.2 mg/kg KG (46–170 mg/kg KG). Es bestand eine weiche Korrelation zwischen der Höhe des Serumspiegels und der Responderrate. Die Nebenwirkungen waren



Hands-on Bromtherapie bei Epilepsie

- Vor Beginn: Routinelabor mit Leber- und Nierenwerten, Elektrolyte
- Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen: Haut, Husten, gastrointestinal, Müdigkeit
- Bromdosis: 30 - 40 - 60 mg/kg KG in 2 Tagesdosen
- Kein langsames Eindosieren, Volldosis ab Tag 1
- Einnahme nicht nüchtern, mit viel Flüssigkeit
- Konstanter Salzgehalt in der Nahrung – Zusammenhang erklären!
- Komedikation mit Fenfluramin beachten – wenn Müdigkeit, dann Bromreduktion
- Erste Serumspiegelbestimmung nach 4 – 6 Wochen sinnvoll

vergleichbar mit den anderen Studien. Im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Phenobarbital bzw. Phenytoin war der Therapieeffekt leicht besser ohne statistisch signifikantes Niveau.

Korinthenberg et al. (2007) werteten KBr add-on bei 113 Patienten im Alter von 1–20 Jahren mit pharmakoresistenter GTCS unterschiedlicher Genese aus: 13/113 Patienten wechselten zu einer KBr-Monotherapie mit einer Dosis 75 mg/kg KG (22–140 mg/kg). 49 % der Patienten wurden unter KBr anfallsfrei, 31 % reduzierten die Anfälle >50 %, 7 % reagierten mit einer Anfallszunahme. Es bestand keine Dosis-Wirkungsbeziehung. Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Somnolenz nahmen mit Dauer der Therapie zu, ebenso Bromakne und periorale Dermatitis ohne sichere Korrelation zur Höhe der Brom-Serumkonzentration.

Stephani et al. berichten über eine retrospektive Einschätzung der Effektivität von KBr bei 93 Kindern mit frühkindlicher Grand-mal-Epilepsie durch Ärzte und Eltern. Die mittlere KBr betrug 66,3 ± 26,5 mg/ kg KG mit einer mittleren Serumkonzentrationen von 1.416,2 ± 445,4 mg/l. 9 Kinder erhielten KBr in Monotherapie, 84 Kinder zu einer breiten Palette von Antiepileptika. Das Alter der Patienten lag bei Beginn der Anwendungsbeobachtung bei 8,4 Jahren (1,25–24,3 Jahre).

75 % der Ärzte und Eltern beurteilten den Effekt von Kaliumbromid als gut bis sehr gut mit einer Adhärenz von bis zu 90 %. Im Urteil der Ärzte hatte sich die Lebensqualität nach Initiierung der Bromidtherapie bei 76,5 % der Kinder gebessert. Die korrespondierenden Urteile der Eltern lauten 68,7 % (Besserung) bzw. 28,9 % (unverändert). 36/89Kinder wurden anfallsfrei (32 %). An Nebenwirkungen wurden in einem prospektiven Teil der Anwendungsbeobachtung berichtet: Ataxie: n=3, Müdigkeit: n=4, Verlangsamung/Apathie: n=1, gastrointestinale Symptome: n=3, Gewichtsverlust/ Inappetenz: n=2 (14,3 %).

Kodama et al. (2019) erzielten bei Kindern im Alter zwischen 4 Monaten und 19 Jahren mit therapieresistenter Epilepsie mit einer KBr-Dosis zwischen 20 und 80 mg/kg KG bei 7,1 % Anfallsfreiheit, eine Anfallsreduktion > 50 %, bei 50 % und bei 42.9 % keine Verbesserung. Auch in dieser Patientengruppe profitierten gerade die GTCS und die tonischen Anfälle. Seit Beginn der Bromtherapie 1857, insbesondere seit 1953 sehen alle Autoren einen hohen Nutzen für die Behandlung der Grand-mal-Epilepsie im Kindes- und Erwachsenenalter. Nach Vermeidung der initialen hohen Bromdosen sind unter den aktuellen Therapieregimen mit 30-40–60 mg Brom/kg KG die Nebenwirkungen drastisch rückläufig, und Brom ist zu einem gut verträglichen Antiepileptikum geworden.

Besondere Indikationen/Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom (frühkindliche Grand-mal-Epilepsie) ist eine seltene und schwere epileptische Enzephalopathie mit einer Inzidenz um 1: 15.000. Mit Krankheitsbeginn (i.d.R. im ersten Lebensjahr) treten prolongierte fiebergebundene Anfälle kombiniert mit epileptischen Staten auf. Es folgen afebrile Grand-mal-Anfälle und erratische Myoklonien. Das Dravet-Syndrom ist gekennzeichnet durch seine Therapieresistenz verbunden mit variablen kognitiven und körperlichen Einschränkungen. In etwa 80 % der Fälle beruht das Dravet-Syndrom auf heterozygoten Mutationen oder Deletionen des für die α1-Untereinheit eines spannungsabhängigen Natriumkanals kodierenden SCN1A-Gens auf Chromosom 2q24.3.

Den Studien der Arbeitsgruppe um Doose (1998) ist es zu verdanken, dass auch in Deutschland das



Bewusstsein für eine Bromtherapie beim Dravet-Syndrom gesteigert wurde. Entsprechend den Daten seiner umfassenden retrospektiven Analyse von 101 Kindern mit pharmakoresistenter frühkindlicher fiebergebundener Grand-mal-Epilepsie wurden nur 11 % der Patienten trotz intensiver und kombinierter antiepileptischer Therapie anfallsfrei. Valproat und Barbiturate erwiesen sich dabei nur als ungenügend. Kaliumbromid führte zu einer ausreichenden Besserung. Oguni et al. (1994) untersuchten Brom als add-on-Therapie bei 11 Kindern mit einem Dravet-Syndrom und 11 Kindern mit der Borderlinevariante dieses Epilepsie-Syndroms im Alter von 8 bis 183 Monaten. Nach drei Monaten zeigten 36 % eine >75 % Reduktion ihrer GTCS und 41 % eine Reduktion um 50–75 % mit nachlassendem Effekt nach 12 Monaten; myoklonische und fokale Anfälle respondierten nur ausnahmsweise. Die Bromdosis betrug im Mittel 58 mg/kg KG (30–100 mg/kg). Nebenwirkungen traten bei 12/22 Kindern in Form von Müdigkeit, Appetitverlust und Hautveränderungen auf. Tanabe et al. (2008) analysierten retrospektiv 99 Kinder im Alter von 1–37 Monaten mit einem Dravet-Syndrom und therapieresistem Verlauf.

Brom war die am besten wirksame Substanz zur Kontrolle der epileptischen Anfälle überhaupt. Bei einer KBr-Dosis von im Mittel 59,6 mg/kg KG (10–100 mg/kg) in Kombination mit anderen Antiepileptika respondierten 41,7 % der Kinder sehr gut, 41,7 % moderat und 16,7 % hatten keinen Effekt. Verglichen mit den am häufigsten eingesetzten Antikonvulsiva Valproat und Zonisamid war KBr beiden Substanzen signifikant überlegen. Lotte et al. (2012) kommen zu ähnlichen Ergebnissen: 32 Patienten im Alter von 4–24 Jahren mit einer SCN1A-Mutation erhielten Brom in einer add–on-Therapie zu unterschiedlichen Antiepileptika zur Behandlung ihrer Epilepsie in einer mittleren Dosis 63,2 mg/ kg KG über 3–159 (im Mittel 47) Monate. Nach 3 Monaten waren 31 % anfallsfrei, 6 % respondierten mit einer Reduktion der Anfälle >75 %, 19 % >50 % und 6 % <50 %. Dieser initiale Therapieeffekt ließ nach 12 Monaten auf 3 % vs. 25 % vs. 19 % vs. 6 % nach. Shi et al. (2016) untersuchten retrospektiv 276 Kinder mit Dravet-Syndrom stratifiziert nach genetischem Befund (160 Kinder -58 %) mit einer SCN1A-Mutation. SCN1A-positive Kinder wurden im Mittel mit 4,0 ± 2,0 Antiepileptika, SCN1A-negative Kinder im Mittel mit 3,6 ± 1,8 Antiepileptika behandelt. Für Bromid, das bei 70 Kindern in einer Tagesdosis von 30–70 mg/kg KG eingesetzt wurde, lagen die Responderraten bei 71,2 % (SCN1A positiv) bzw. 94,4 % (SCN1A-negativ). In beiden Gruppen wurde Brom immer add–on zu 1–4 Antiepileptika eindosiert, am häufigsten zusammen mit Valproat. Bromid war das wirksamste Antiepileptikum, das bei einer mittleren Behandlungsdauer von 29,5 Monaten eine gute Verträglichkeit zeigte. Schubert-Bast et al. (2019) konnten zeigen, dass KBr in Deutschland bei der Behandlung des Dravet-Syndroms nach Valproat an zweiter Stelle steht.

Klinische Ergebnisse

Von den eigenen Patienten mit unterschiedlichen Epilepsiesyndromen wurden 15 Kinder mit generalisierten tonisch-klonischen und schwer klassifizierbaren Anfällen unter KBr-add on zu Valproat, Phenobarbital, Topiramat oder Levetiracetam in einer Dosis von 60–80 mg/kg KG mit zwei Einzelgaben täglich behandelt. 10 Kinder wurden anfallsfrei, bei 5 Kindern zeigte sich kein überzeugender Effekt. Als unerwünschte Wirkungen traten Müdigkeit und bei jeweils einem Kind Bromakne und Bromhusten auf, die nach Beendigung der Bromtherapie sofort sistierten. Bei 12 Kindern mit Dravet-Syndrom wurde KBr ebenfalls als add-on zu Valproat, Clobazam, Stiripentol, Levetiracetam oder Ethosuximid eingesetzt. Unter dieser Therapie traten bei 7 Kindern keine großen Anfälle mehr auf, bei 2 Kindern zeigte sich ein mäßiger Effekt und bei den verbleibenden 3 Kindern blieb auch KBr wirkungslos. Myoklonien wurden nicht verbessert! Nebenwirkungen traten bei Kindern mit Dravet-Syndrom in den verwendeten Tagesdosen von 40–65 mg/kg KG verteilt auf 2 Einzelgaben nicht auf. KBr ist ein unverzichtbares Medikament zur Behandlung der Epilepsie beim Dravet-Syndrom.

Weitere Indikationen

Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy

In kasuistischen Mitteilungen wird seit 2000 über einen z. T. herausragenden positiven Effekt von Brom in der Behandlung der Malignant migrating partial seizures in infancy (MMPSI) berichtet.

Zusammenfassung

KBr ist das älteste heute immer noch verwendete Antiepileptikum, welches nicht vergessen werden darf. Es hat bei der therapieschwierigen Grand-mal-Epilepsie und beim Dravet-Syndrom einen wichtigen Platz in der Behandlung der Grand-mal-Anfälle. Bei korrekter Anwendung sind Nebenwirkungen selten und nicht häufiger und gravierender als bei anderen Antiepiletika. Die mögliche Hauptnebenwirkung einer begleitenden Müdigkeit zu Therapiebeginn muss mit dem Patienten bzw. den Eltern besprochen werden. Die Bestimmung von Serumspiegeln erleichtert eine Steuerung der Therapie. Bei fehlender Wirksamkeit kann KBr wegen seiner langen Halbwertzeit rasch abgesetzt werden. Beim Dravet-Syndrom hat Brom einen nicht unerheblichen Stellenwert - gerade in der Kombinationsbehandlung auch mit den neu zugelassenen Medikamenten wie Cannabidiol oder Fenfluramin. Kasuistische Mitteilungen weisen zudem darauf hin, dass ein frühzeitiger Therapieversuch mit Brom – add-on oder auch in Monotherapie – bei Kindern mit therapieresistenter MMPS lohnend sein kann.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann**
Bonifatius Hospital Lingen
Kinderklinik, Neuropädiatrie
Epilepsieambulanz
Wilhelmstraße 13
49808 Lingen
www.bonifatius-hospital-lingen.de

■ **Weitere Informationen**
Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.
Reinhardtstr. 27 c
10117 Berlin
www.izepilepsie.de
www.dgfe.info



Extrakorporale Photopherese nach Organtransplantation

Ungefähr 25 % aller Organtransplantierten erleiden eine akute Abstoßung im ersten Jahr nach Transplantation. Bei der akuten Abstoßung unterscheidet man eine zelluläre (ACR) und eine Antikörper-vermittelte (AMR) Verlaufsform. Im Langzeitverlauf ist das Überleben durch eine chronsiche Abstoßung gefährdert. Das Überleben der Patienten ist trotz immunsuppressiver medikamentöser Behandlung z. B. durch opportunistische Infektionen (Cytomegalievirus, CMV) und Malignome gefährdet. In diesem Zusammenhang sind Therapien von Interesse, die das Immunsystem mit großer Effektivität so modulieren, dass Abstoßungen behandelt und verhindert werden können. Ein solches Verfahren ist die extrakorporale Photopherese (ECP), die vor 30 Jahren erstmalig erfolgreich zur Behandlung von akuter Abstoßung nach Organtransplantation eingesetzt wurde.

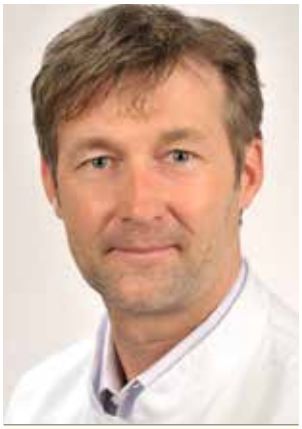
Geschichte der ECP

Die ursprüngliche Idee den pflanzlichen Wirkstoff Psoralen, welcher durch Sonnenlicht aktiviert wird, zur topischen Behandlung von Hauterkrankungen zu nutzen, geht schon auf die alten Ägypter zurück. In den 1970iger Jahren wurde Psoralen mit UV-A Licht (PUVA) systemisch verabreicht, um Patienten mit Psoriasis zu behandeln. Eine Weiterentwicklung von PUVA ist die extrakorporale Photopherese (ECP) als ein vor fast 40 Jahren in der Dermatologie entwickeltes spezifisches Therapieverfahren, das die Leukapherese mit der Photochemotherapie verbindet. Neben der Zulassung der ECP zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL), wird die Therapie auch in anderen therapeutischen Bereichen (z. B. nach Organtransplantation) eingesetzt.

Wirkungsmechanismus der ECP

Trotz der langjährigen Erfahrung mit dem Therapieverfahren der ECP sind die Wirkungsmechanismen noch nicht komplett erforscht, aber nach neuesten Erkenntnissen sind mehrere immunmodulierende Effekte mit unterschiedlicher Gewichtung für den Gesamteffekt verantwortlich.

Dem Patienten wird Blut entnommen das innerhalb des Photopheresegerätes z. B. durch Zentrifugation in seine Bestandteile aufgeteilt wird. (Abbildung 1). Die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Hauptteil des Blutplasmas werden sofort wieder zurück in den Blutkreislauf des Patienten geleitet. Die abgetrennte leukozytenreiche Fraktion (Buffy coat) wird im Photopheresegerät mit der photoaktiven Substanz Methoxsalen versetzt, welches sich nach Aktivierung durch UV-A Licht an die Desoxyribonukleinsäre der Zellen ansetzt. Dies kann zur Inaktivierung verschiedener immunologischer Zellen führen, z. B. durch den programmierten Zelltod (Apoptose). Anschließend wird auch der so behandelte Buffy coat wieder in den Blutkreislauf des Patienten zurückgeführt.



Priv.-Doz. Dr. med. Markus J. Barten

Es konnte gezeigt werden, dass maligne Zellen, Transplantat-allore-aktive und aktivierte Lymphozyten eine höhere Zelltodsensitivität aufweisen als ruhende, gesunde Lymphozyten.

Die primäre Inaktivierung der Lymphozyten durch die ECP hat im Netzwerk des Immunsystems sekundäre Auswirkungen wie die Hochregulierung von regulatorischen T-Zellen und die Induktion von dendritischen Zellen - beides Zelllinien, die eine wichtige Rolle bei der Toleranz des Transplantates spielen. Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass zudem bestimmte Zytokine aus den Immunzellen freigesetzt werden, welche dazu beitragen könnten eine überaktive Immunreaktion zu unterdrücken und eine Abstoßung zu verhindern.

ECP nach Lungentransplantation

Die erste ECP-Behandlung eines Lungentransplantierten erfolgte im Jahr 1995. Seitdem hat die ECP nach Lungentransplantation (LTx) in vielen Transplantationszentren einen festen Platz in der Therapie einer chronischen Abstoßung.

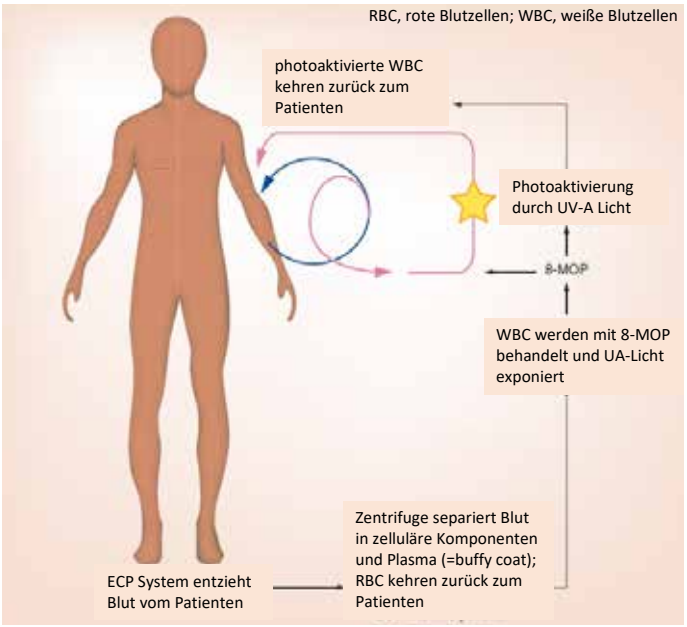
In einer retrospektiven Auswertung des Transplantationszentrums Zürich zeigten 9 der 12 Patienten, die nach rekurrenter akuter Abstoßung mit ECP behandelt wurden keine Abstoßungssymptomatik mehr. Die zwei Patienten mit Abstoßung waren klinisch stabil.

Die häufigste Ursache der chronischen Transplantatdysfunktion nach LTx (CLAD) ist der Phänotyp Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS). Das BOS stellt für Patienten ab dem zweiten Jahr nach LTx die häufigste Todesursache dar und betrifft 50 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren bzw. 76 % innerhalb von 10 Jahren. Als Folge des BOS kommt es in der Regel zu einer obstruktiven Lungenfunktionsstörung (messbar als Kapazität des Ausatmungsvolumens in 1 Sekunde, FEV1). Der Verlauf des BOS ist individuell verschieden und wird initial mit Umstellung der Immunsuppression (z. B. Ciclosporin A auf Tacrolimus) und einer Gabe mit Azithromycin über 3 Monate therapiert. Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen, benötigen eine weitere Therapielinie, wie zum Beispiel die ECP.

Eine Beobachtungsstudie der Universität Washington konnte zeigen, dass eine sechsmonatige ECP-Therapie bei 60 Patienten mit fortgeschrittenem BOS zu einer Verzögerung des Abfalls der Lungenfunktion führte.

In einer Studie aus Wien wurden knapp 200 Patienten mit BOS entweder mit einer konventionellen Standardimmunsuppression oder mit ECP als Zusatztherapie zur Standardtherapie behandelt. Die ECP erfolgte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle 14 Tage über 3 Mo-

Abb. 1



nate, danach in monatlichen Intervallen. Betrug der durchschnittliche Abfall des FEV1 vor Einleitung der ECP 123 ml/Monat, so verlangsamte sich der Abfall auf 14 ml/Monat in den ersten 3 Monaten und auf 18 ml/Monat 12 Monate nach Beginn der ECP-Therapie. Von den 61 % der Patienten, die auf die ECP ansprachen (Responder) hatten die Mehrheit eine BOS innerhalb von 3 Jahren nach LTx entwickelt. Die Responder zeigten auch eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit und eine verringerte Notwendigkeit auf eine Retransplantation im Vergleich zu den Patienten, die nicht auf ECP ansprachen (Non-Responder). Im Vergleich zu den Patienten in der medikamentösen Kontrollgruppe zeigte die ECP behandelte Patientengruppe ein verbessertes Transplantatüberleben. Zudem war die Inzidenz an Infektionen mit CMV in der ECP-Studiengruppe signifikant niedriger als vergleichsweise in der Kontrollgruppe.

In einer retrospektiven Analyse der Universitätsklinik Hannover an 65 Patienten mit CLAD konnten Non-Responder einer ECP-Therapie identifiziert werden. Dies waren Patienten mit dem CLAD Phänotyp Restriktives Allograft Syndrom (RAS), Patienten mit einem FEV1-Abfall >100 ml/Monat vor Beginn der ECP („rapid decliners") und Patienten mit fehlenden neutrophilen Zellen in der bronchoalveolären Lavage.

Gerade bei Patienten mit dem CLAD Phänotyp RAS, scheint das Immunsystem eingeschränkt auf eine ECP-Therapie zu reagieren, wie auch in einer weiteren Langzeitstudie an 48 CLAD Patienten bestätigt wurde.

Ein prädiktiver Marker für das Ansprechen der ECP könnte das FEV1 vor Start der ECP sein. Denn Patienten mit einem Abfall des FEV1 von 40 ml/Monat, die ein FEV1 von mindestens 1,5 Liter vor Beginn der ECP hatten, wurden als gute Responder für eine ECP identifiziert.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie bei Patienten mit BOS. Hier konnte eine Reduktion der donorspezifischen Antikörper (DSA) und ein Wechsel der Zytokinproduktion von entzündungsfördernden hin zu endzündungshemmenden Zytokinen nach einer nur sechsmonatigen ECP-Therapie festgestellt werden.

Für eine erfolgreiche Therapie sollte die ECP dabei so früh wie möglich nach Diagnosestellung des BOS begonnen werden, denn bei BOS in einem frühen Stadium ist das Ansprechen auf eine ECP-Therapie größer als im Vergleich zu einem fortgeschrittenem BOS Stadium.

Zur Stabilisierung der Lungenfunktion kann eine ECP-Langzeittherapie über mehrere Jahre erforderlich sein. Da sich nach Absetzen der ECP bei vielen Patienten die Lungenfunktion wieder verschlechtert, welches auch im ersten Jahr nach Beendigung der ECP zum Tode führte.

Derzeit läuft an der Universitätsklinik in Wien eine Studie, die die Auswirkungen einer Induktionstherapie mit ECP hinsichtlich des Langzeitverlaufs (u.a. zur Prävention des BOS) untersucht.

ECP nach Herztransplantation

Schon 1992 wurde beschrieben, dass die ECP geeignet sein kann, sowohl eine ACR als auch die Antikörperproduktion nach HTx effektiv zu therapieren.

Diese ersten guten Erfahrungen in der Therapie schwerer rekurrenter ACR mit der ECP wurden auch an anderen Zentren bestätigt. So war zum einen die Ausprägung der Abstoßungen deutlich gesenkt und zum anderen konnte trotzdem die Dosis der immunsuppressiven Medikamente verringert werden.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer anderen retrospektiven Studie von 36 mit ECP behandelten Patienten mit hämodynamischen Abstoßungen nach HTx. Verglichen wurde die ECP-Therapie mit einer Kontrollgruppe von 317 Patienten mit alleiniger Abstoßungstherapie durch immunsuppressive Medikamente. Schon nach dreimonatiger ECP-Therapie konnte das Risiko einer erneuten Abstoßung mit und ohne hämodynamische Beeinträchtigung sowie das Mortalitätsrisiko durch eine Abstoßung signifikant um ca. 70 % gesenkt werden.

Eine randomisierte klinische monozentrische Studie untersuchte den Effekt einer prophylaktischen ECP-Therapie in den ersten zwei Jahren nach HTx. Erfasst wurden die Inzidenzen einer chronischen Abstoßung, der Transplantatvaskulopathie (Verengung der Koronargefäße) und der Antikörperproduktion. Die Patienten mit zusätzlicher ECP-Therapie zu einer medikamentösen Standardtherapie zeigten nach der zweijährigen Behandlung sowohl eine deutliche Abnahme der Transplantatvaskulopathie als auch der Antikörperproduktion im Vergleich zu den Kontrollpatienten. Die ECP-Langzeittherapie führte zu keiner erhöhten Inzidenz an Infektionen im Vergleich zu den Kontrollpatienten.

In der Ende der 1990iger Jahre durchgeführten und bisher größten prospektiv-randomisierten HTx Studie zur Prophylaxe der ACR erhielten die 60 Patienten eine Standardimmunsuppression - entweder in Kombination mit insgesamt 24 ECP-Prozeduren über 6 Monate oder ohne ECP-Therapie. Mit der ECP wurde am Tag 1 nach Transplantation begonnen. Im Ergebnis war die Anzahl der Abstoßungen im ECP-Arm signifikant reduziert. Es wurde keine erhöhte Inzidenz von Infektionen gefunden, in der ECP-Gruppe lag die Rate der Infektionen mit CMV signifikant niedriger.

Im Jahr 2020 veröffentlichte das Wiener Herztransplantationszentrum ein immunsuppressives Therapieregime, bei welchem Risikopatienten für 6 Monate eine initiale Überimmunsuppression und eine Induktionstherapie mit einer intensiven ECP-Behandlung unmittelbar nach HTx erhielten. Zudem wurde die Exposition des Calineurininhibitors Tacrolimus bis zum Erreichen des Zielwertes (ca. 10ng/mL) und der Beginn der Steroidgabe auf Tag 7 verzögert. Die Inzidenz an akuten Abstoßungen und das Auftreten von DSA im Untersuchungszeitraum bis zum Monat 12 nach HTx war vergleichbar niedrig zu einem historischen Patientenkollektiv, das mit Antithymozytenglobulin induziert wurde.

Zwar gibt es derzeit keine klinischen Studien, die eine Behandlung sowohl einer AMR als auch von DSA mit der ECP untersucht haben, aber nach internationaler Expertenempfehlung kann bei positiven Einzelberichten und wegen des Wirkungsmechanismus eine dauerhafte Therapie mit ECP erwogen werden, um langfristig die Produktion von DSA zu unterdrücken. Daher ist in Hamburg wie auch in vielen anderen

großen Transplantationszentren in Europa die chronische ECP- Therapie als ein fester Bestandteil der Behandlung und der Prävention bei Patienten mit AMR mit oder ohne DSA erfolgreich etabliert.

Die Ergebnisse einer erfolgreichen Behandlung in den Indikationen Therapie von ACR und AMR sowie Prävention von Abstoßungen wurde auf dem diesjährigen Kongress der europäischen Gesellschaft für Organtransplantation (ESOT) als Zwischenauswertung einer multizentrischen europäischen Studie an 70 Patienten vorgestellt.

ECP nach Nierentransplantation

Die ersten Einzelberichte über erfolgreiche ECP-Behandlungen von ACR nach Nierentransplantation (NTx) wurden Mitte der 1990iger Jahre veröffentlicht.

Weitere Fallberichte Mitte bis Ende der 2000er Jahre konnten die erfolgreiche Therapie der ECP bei therapieresistenten Abstoßungen bestätigen. Die Nierenfunktion erholte sich bei der Mehrheit der Patienten mit einem Langzeiteffekt bis zu 6 Jahre nach Beginn der ECP Anwendung.

In einer neueren multizentrischen Studie wurden 15 Patienten mit akuten Abstoßungen (AMR und ACR) sofort mit der ECP behandelt, da wegen einer begleitenden Infektion oder eines Tumorleidens eine Standardtherapie zur Abstoßung nicht möglich war. Auch bei diesen wurde bei moderaten Abstoßungen 12 Monate nach ECP-Therapie eine Stabilisierung der Transplantatfunktion erreicht.

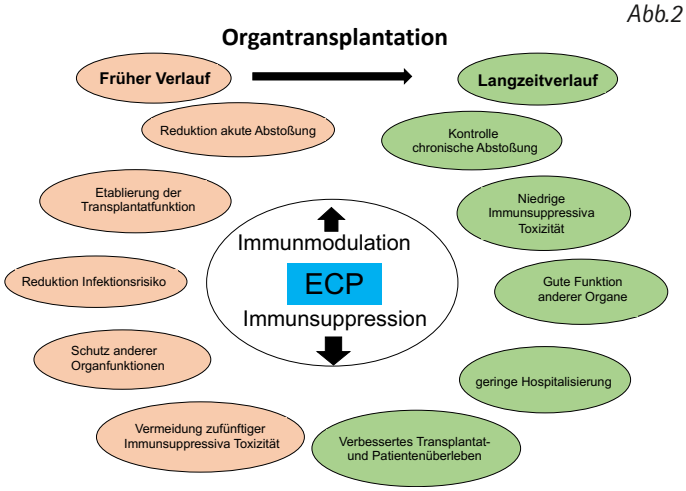
Eine aktuelle Studie mit Nierentransplantierten mit chronischer AMR und deutlich eingeschränkter Nierenfunktion untersuchte den Effekt einer einjährigen ECP-Therapie auf die Inzidenz von HLA-Antikörpern und spezifischen Immunzellen. Über 70 % der Patienten waren Responder der ECP-Therapie mit einer stabileren Nierenfunktion und einer deutlichen Reduktion der HLA-Antikörper im Vergleich zu den Non-Respondern. Zudem kam es bei den ECP-Respondern zu einer Modulation der Immunzellen im Blut, wie z. B. einer vermehrten Zirkulation von regulatorischen T-Zellen.

In einer randomisierten monozentrischen Studie zum prophylaktischen Einsatz der ECP, zeigten mit ECP behandelte Patienten 6 Monate nach NTx (im Vergleich zu einer Standardimmunsuppression) eine signifikant verbesserte Nierenfunktion zur Kontrollgruppe mit Standardimmunsuppression.

Eine weitere prophylaktische Studie mit ähnlichem Studiendesign konnte einen Langzeiteffekt der Immunmodulation durch ECP bei Patienten im dritten Jahr nach NTx nachweisen. So führte eine ECP-Therapie in den ersten 6 Monaten nach Transplantation u.a. zu einer Erhöhung der regulatorischen T-Zellen drei Jahre nach NTx. Dies spricht für die potentielle Möglichkeit mit der ECP eine immunologische Toleranz im Langzeitverlauf aufzubauen.

Neueste Veröffentlichungen zeigen auch, dass eine ECP-Therapie zur Prävention von Abstoßungen hilfreich sein kann, wenn die Immunsuppression reduziert werden muss. Dies ist zum Beispiel ein wichtiger erster Behandlungsschritt, wenn bei organtransplantierten Patienten nach der Transplantation eine Lymphomerkrankung (PTLD) auftritt. In einer Fallstudie bei Nierentransplantierten mit PTLD schützte eine ECP-Therapie nach Reduktion der Immunsuppressiva vor dem Auftreten von ACR und AMR. Wie schon nach LTx und HTx bekannt, wurde auch bei diesen Patienten durch die ECP-Therapie eine Reduktion der Menge der DSA festgestellt, im Sinne einer Kontrolle der Antikörperproduktion der B-Zellen.

Abb.2



Anwendung und Verträglichkeit der ECP

Derzeit gibt es keine allgemeingültigen Regeln wie lange und mit welcher Intensität eine ECP-Therapie durchgeführt werden sollte. Dies ist zum einen abhängig von der Indikation der Therapie (z. B. Abstoßung oder Prävention) des transplantierten Organs und dem individuellen klinischen Verlauf des Patienten.

Allgemein zeigt sich aber, dass in den ersten drei Monaten eine intensivere Therapie (z. B. 2x / Woche im Monat 1, 2x / 14 Tage im Monat 2 und 3) erfolgen sollte. Danach schließt sich eine Behandlung von 2x / Monat an. Die Dauer der Therapie sollte mindestens 6 bis 12 Monate betragen und regelmäßig neu evaluiert werden (Labor, Sonographie, Organbiopsie, FEV1-Messung, Messung der DSA).

Hilfreich zur individuellen Steuerung könnte ein Monitoring des Effektes der ECP auf im Blut zirkulierende Immunzellen (z. B. regulatorische T-Zellen, dendritische Zellen) sein, wie unsere Hamburger Arbeitsgruppe zusammen mit dem Herzzentrum Leipzig kürzlich veröffentlicht hat.

Meistens sind Nebenwirkungen der ECP vorübergehend und stehen nicht selten mit der Katheterisierung des Gefäßes im Zusammenhang (z. B. Bluterguss, Infektion oder Kreislaufschwäche). Bei schwer zugänglichen peripheren Venen empfiehlt sich die Implantation von spezifischen Portsystemen, die gut verträglich sind und wegen der höheren Blutflussrate eine kurze Behandlungsdauer erlauben.

Schlussfolgerungen

Die gegenwärtige Studienlage in den einzelnen Organen Lunge, Herz und Niere zeigt wie wichtig eine durch die ECP bedingte Immunmodulation sein kann, um mit hoher Effektivität und Sicherheit, akute und chronische Abstoßungen zu behandeln und immer dann präventiv zu verhindern, wenn eine Reduktion der Immunsuppression zur Behandlung wichtig ist wie beim Vorliegen von Infektionen, Malignomen oder toxischen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva. Gerade der frühzeitige Einsatz der ECP begünstigt den Langzeitverlauf nach Organtransplantation (Abbildung 2).

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Privatdozent Dr. med. Markus J. Barten**
Chirurgischer Leiter der Herzinsuffizienz und Transplantationsambulanz
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

Wissenschaftliche Schwerpunkte von PD Dr. Markus J. 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. PD Dr. Markus J. Barten ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften.

Neue Implantate bei Alterssichtigkeit und Grauem Star



Die Anforderungen an das menschliche Auge haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten stark verändert. Das Auge als das wohl wichtigste Sinnesorgan des Menschen und zentraler Bestandteil der Sehfähigkeit, wandelt Licht in Signale um und leitet diese an das Gehirn weiter. Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich die Leistungsfähigkeit des menschlichen Auges. Nach dem 40. Lebensjahr treten gehäuft Beschwerden auf.

Einleitung

Die Fähigkeit, Objekte im Nah- und Fernbereich erkennen zu können, lässt bei vielen Patienten altersbedingt nach. Die Altersfehlsichtigkeit (Presbyopie) korreliert mit dem natürlichen Alterungsprozess der Augenlinse. Das Auge kann sich nicht mehr auf unterschiedliche Entfernungen einstellen (Akkommodation). Bei der Alterssichtigkeit verliert die Augenlinse zunehmend an Spannkraft und ist somit weniger flexibel, um sich den jeweiligen Gegebenheiten und Entfernungen anpassen zu können. Die Fähigkeit in Ferne und Nähe zu fokussieren geht verloren. Der vom Patienten anfangs unbemerkte, schleichende Prozess beginnt in der Regel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickeln sich dann einschränkende Beschwerden wie z. B. eine zunehmend verschwommene Sicht. Der Augenarzt verordnet zuerst eine Lese- später folgt eine Gleitsichtbrille. Im 5.- 6. Lebensjahrzehnt ist die letzte Nahkorrektur mit etwa 2 – 3 Dioptrien erreicht.

Der „Altersstar"

Im weiteren Verlauf der Erkrankung verliert die Linse nicht nur an Spannkraft, sondern verhärtet sich und es entwickelt sich eine Trübung der Augenlinse (Grauer Star oder Katarakt). Der Begriff "Katarakt" entwickelte sich im Mittelalter aus den lateinischen Übersetzungen der antiken griechischen und arabischen Schriften. Der Star wurde bei den Arabern mit dem Begriff ma (Wasser) oder ausführlicher "al-ma' an-nazil fi'l 'ain", d. h. "Wasser, das herabsteigt in das Auge" beschrieben. Hieraus hat sich der mittelalterliche Name "cataracta" (= Wasserfall) entwickelt. Der Begriff "Star" oder auch "Staar" in der deutschen Sprache wurde bereits im 8. Jahrhundert in der Verbindung "staraplint" = starblind verwendet. Die häufigste Form des grauen Stares ist der „Altersstar". Weltweit sind laut WHO etwa 50 Millionen Menschen durch eine Katarakt erblindet. Tendenz zunehmend! Die operative Entfernung der getrübten Augenlinse mit Implantation einer Kunstlinse stellt zur Zeit die einzige Therapieoption dar. Die Staroperation ist die häufigste OP-Form in der gesamten Medizin (USA: ca. 2,5 Millionen OPs pro Jahr; Deutschland zirka 650.000 OPs pro Jahr; Stand 2005). Abhilfe kann nur noch eine Operation bringen, bei der die körpereigene Augenlinse durch eine geeignete Kunstlinse ersetzt wird. Der „Refraktive Linsenaustausch" ist indiziert, wenn die Akkommodationsfähigkeit bereits reduziert ist, d. h. in der Regel erst ab dem 45.- 50. Lebensjahr. Unterschiedliche Linsenimplantate ermöglichen die Einstellung auf verschiedenste Sehbereiche (Ferne und Nähe).

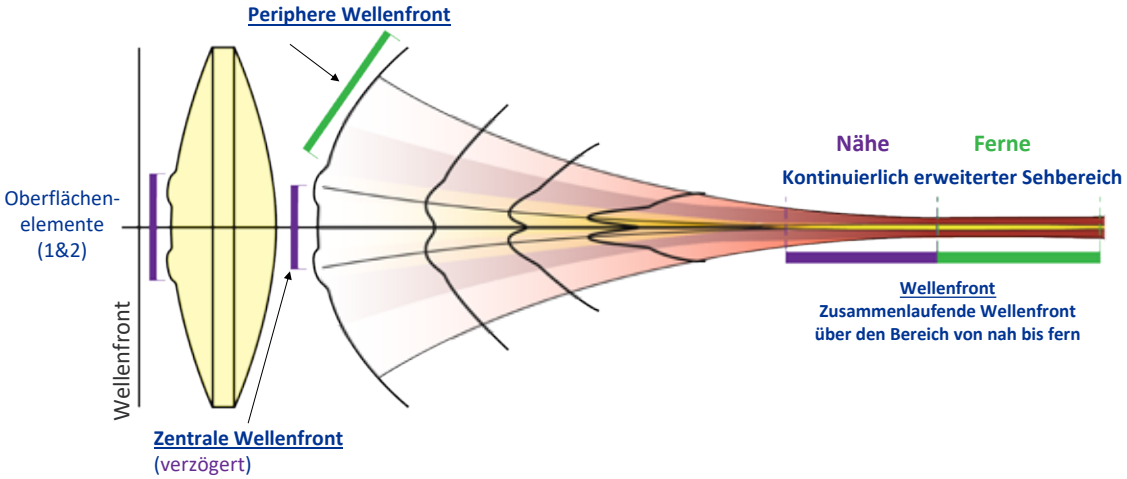
Operative Vorgehensweise

Mit Ultraschall wird die getrübte oder verhärtete Augenlinse in ihrer Kapsel aufgelöst und entfernt. Es verbleibt dann noch die Hülle der natürlichen Linse, in die das Implantat (intraokulare Linse/IOL) eingesetzt wird. Die Operation wird in der Regel als ambulanter Eingriff durchgeführt. Die Betäubung des Auges erfolgt durch spezielle Augentropfen, eine Injektion hinter das Auge ist sehr selten notwendig. Moderne OP-Methoden schließen auch bei der Operation des grauen Stares Lasertechnologien ein. Mit dem Femtosekundenlaser wird vom Operateur die Hornhaut und die vordere Linsenkapsel eröffnet und die natürliche Augenlinse zerteilt. Mit dem Femtosekundenlaser kann hochpräzise und sicher gearbeitet werden. Gewebe wird geschont und die Linsenkapsel mit einer Genauigkeit von 10 bis 15 Mikrometern (tausendstel Millimeter) eröffnet. Die Linsenkapsel bleibt dadurch reißfester als bei herkömmlichen Techniken, ist besser zentriert und damit auch für das Einsetzen von Speziallinsen vorbereitet.



Univ.-Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth, FEBO

X-WAVE™-Technologie: **Oberflächenelemente modulieren die entstehende Wellenfront[1,2]**



- **Oberflächenelement #1 verzögert den Austritt der Wellenfront aus der IOL**
- **Oberflächenelement #2 verschiebt den Fokusbereich der Wellenfront**
- **Die simultan stattfindende Dehnung und Verschiebung des Fokusbereiches liefert einen natürlich vorkommenden, kontinuierlich erweiterten Sehbereich**

Beachten Sie die Packungsinformation mit vollständigen Gebrauchs- und Sicherheitshinweisen
1. AcrySof® IQ Vivity™ Extended Vision IOL Directions for Use.
2. Alcon Data on File, US Patent 9968440 B2, May 15, 2018.

Dysphotopsien: Blend- und Kontrastproblematik

Über Jahrzehnte waren intraokulare Linsen so ausgerichtet, dass der Fokus ausschließlich in der Ferne lag. Nähe und Zwischenbereich konnten nicht operativ korrigiert werden. Neuere Implantate sog. „Multifokallinsen", die zusätzlich zu der Ferne auch über einen Nahfokus verfügen und sog. „Trifokallinsen," die neben Ferne und Nähe auch den Zwischenbereich erfassen, erlauben einen breiteren therapeutischen Einsatz. Die klassischen Technologien beruhen auf einem optischen Prinzip, das nicht selten mit Dysphotopsien (postoperative unerwünschte Lichterscheinungen, Blendungsphänomene, Halos) assoziiert ist. Um diese für den Patienten belastende Begleit-Symptomatik der Kunstlinsen zu minimieren bzw. komplett zu vermeiden, wurden neue Implantate entwickelt. Eine optimierte presbyopiekorrigierende Intraokularlinse, die dem Patienten ohne Blend- und Kontrastproblematik eine Tiefenschärfe sowie ein Nah- und Zwischensehen ermöglicht, nutzt eine besondere Technologie, um diese optische Funktion hervorzubringen, ohne dass es zu einer Aufteilung des einfallenden Lichtes kommt. Die neue Linse mit dem Markennamen AcrySof® IQ Vivity® von Alcon kann Patienten zu einem erweiterten Sehbereich und zu beschwerdefreiem Sehen verhelfen.



Die sog. „X-Wave™-Technologie" ist ein spezielles Verfahren, was durch Veränderungen auf der Oberfläche der Kunstlinse gekennzeichnet ist. Eine spezielle Oberflächenbearbeitung der Linse erweitert die Tiefenschärfe des Auges. Störende Lichteffekte werden minimiert. Hierbei wird das eintreffende Licht so auf und vor die Netzhaut auf die Makula (Stelle des schärfsten Sehens) fokussiert, dass ein kontinuierlich scharfes Bild von der Ferne, über den Zwischenbereich bei ca. 80-60 cm bis hin zu einem funktionellen Nahbereich bei ca. 50cm entsteht. Die neuartige IOL bietet eine verbesserte Sehschärfe im mittleren Sehbereich bei gleichzeitiger Beibehaltung der Fernsicht.

Großangelegte internationale Studien haben gezeigt, dass mit dieser Linse eine volle Sehschärfe von 100% in der Ferne und im sog. Zwischenbereich erzielt werden kann; die Nah-Sehschärfe liegt bei rund 60 %. Wird diese neue Kunstlinse in beiden Augen einsetzt und dabei ein ferndominantes Auge auf Normalsichtigkeit hin berechnet und das zweite nahdominante Auge auf eine dezente Kurzsichtigkeit, kann auf beiden Augen eine volle Sehschärfe auch in der Nähe erreicht werden (Monovision). Bei der sog. Mini-Monovision besteht zwischen beiden Augen etwa ½ bis 1 Dioptrie Unterschied. Weiterhin konnte in den internationalen Studien aufgezeigt werden, dass diese IOL nicht mit den typischen unerwünschten Nebenwirkungen der früheren Multifokallinsen einhergeht. Das Blendungs- und Nebenwirkungsprofil zeigte sich gleichwertig zu Monofokallinsen, die allerdings keine Tiefenschärfe haben.

Sehquantität und Sehqualität

Patienten im mittleren Alter, die unter einer stärkeren Fehlsichtigkeit in Kombination mit einer Alterssichtigkeit leiden, fühlen sich in dem doch meistens noch sehr aktiven Lebensabschnitt oftmals durch die nachlassende Sehfähigkeit eingeschränkt. Hier kann bei entsprechenden Gegebenheiten die zwar noch klare aber sehr träge und nicht mehr gut funktionierende natürliche Augenlinse entfernt und eine moderne Kunstlinse eingesetzt werden. Wird vom Patienten eine Brillenunabhängigkeit und ein relativ gutes Sehen im Zwischen- und Nahbereich gewünscht, ist diese optimierte Linse zu empfehlen. Neben der Sehquantität hat sich in der modernen Augenheilkunde auch die Relevanz der Sehqualität etabliert, das bedeutet eine scharfe Abbildung, die nicht durch Lichtphänomene, wie Blendung oder sternförmige Strahlen (Starburst) beeinträchtigt wird. Die Vivity IOL sind wie alle AcrySof Linsen mit einem schützenden Blaulichtfilter versehen und bestehen aus hydrophobem Acrylat mit sehr guten optischen und biologischen Eigenschaften. In vielen Studien wurde belegt, dass sich der Blaulichtanteil unseres natürlichen Lichtes im Alter negativ auf die Makula auswirken kann. Eine erhöhte Belastung durch Blaulichtanteile kann zu einer Makuladegeneration und anderen Augenerkrankungen führen. Weiterhin verfügt diese Linsenoptik über alle wichtigen UV-Filter, die das Auge und insbesondere die Netzhaut vor schädlichen Sonnenstrahlen schützen. Damit ist der Patient und seine Netzhaut als wichtigste Struktur des Sehapparates vollumfänglich geschützt und zusätzlich ermöglicht diese Linse einen deutlich besseren Sehkomfort als wir es von den herkömmlichen Linsen kennen. Moderne IOL-Optiken erreichen eine hohe postoperative optische Qualität und somit eine hohe Patientenzufriedenheit.

Die Expertise des Augenmediziners beeinflusst maßgeblich das Ergebnis der Behandlung. Die therapeutische Option „Speziallinsen" sollte mit jedem Patienten individuell eingehend erörtert werden. Moderne Implantate, die eine Brillenfreiheit garantieren, sind nicht in jedem Fall und für jeden Patienten geeignet. Zur Selektion und optimalen Beratung sind im Vorfeld Spezialuntersuchungen notwendig. So kann der Augenmediziner sicher beurteilen, ob der Patient für den refraktiven Linsenaustausch geeignet ist. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen ist die durch X-Wave™-Technologie optimierte IOL auch für Patienten zu empfehlen, bei denen die Verwendung von herkömmlichen Speziallinsen aus ophthalmologischer Sicht nicht indiziert ist.

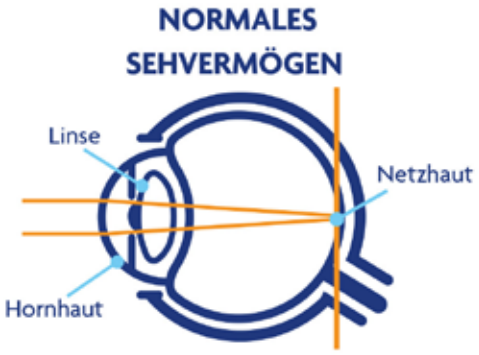


Abbildung 1: Lichtstrahlen werden auf der Netzhaut fokussiert. Es entsteht ein scharfes Bild.

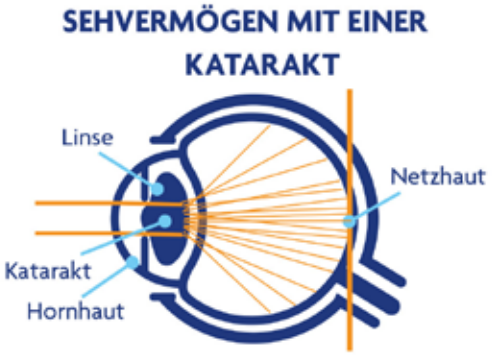


Abbildung 2: Durch die Trübung der Linse werden die Lichtstrahlen so gestreut, dass kein klares, scharfes Bild mehr entstehen kann.

Fazit

Entscheidende Faktoren für den postoperativen Erfolg der Behandlung sind neben der Beratung des Katarakt-Patienten Erfahrung und Expertise des Augenmediziners. Mit minimalinvasiven und sicheren Operationstechniken und individuell ausgewählten Intraokularlinsen ist die Star-Operation heutzutage eine gute therapeutische Option zum Erhalt der Sehqualität.

Informationen

■ **Univ.-Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth, FEBO**
Universitäts-Augenklinik Heidelberg
Ärztlicher Direktor der Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de
Die Universitäts-Augenklinik Heidelberg, die Forschungsgruppe und das David J. Apple Labor der Augenklinik sowie die Sektion Refraktive Chirurgie sind weltweit führend auf dem Gebiet der Intraokularlinsenforschung und der Kataraktchirurgie.

■ **Weitere Informationen**
Alcon Deutschland GmbH
Heinrich-von-Stephan-Straße 17
79100 Freiburg
professional.myalcon.com/de



POLYCYTHAEMIA VERA RAUBT LEBENSKRAFT.

Chronische Müdigkeit ist eines der Symptome, mit denen die Polycythaemia vera viele Betroffene belastet und im Alltag stark einschränkt. Erfahren Sie mehr über die Symptome dieser Erkrankung – und was Sie dagegen tun können, unter **www.leben-mit-pv.de/s44.**

NOVARTIS