Forum Sanitas

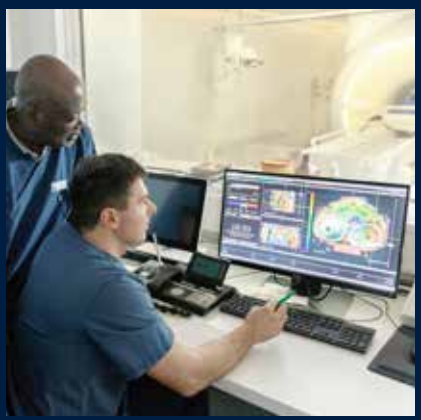
Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2022
3,50 Euro

Autoimmunbedingte Erkrankungen

Acquired Hemophilia

Dr. med. Georg Goldmann
Universitätsklinikum Bonn
Oberarzt Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin



Medizintechnik

| Regionale Hyperthermie
| Pathopherese

Strahlenheilkunde

| Radiosynoviorthese
| Intrakranielle Stenosen

Stoffwechselerkrankungen

| Das Adrenogenitale Syndrom
| Diabetes mellitus Typ 1

Inhalt

3 ■ ***Acquired Hemophilia***
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Dr. med. Georg Goldmann

6 ■ ***Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)***
Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann

9 ■ ***Regionale Hyperthermie***
Prof. Dr. med. Lars H. Lindner
Dr. med. Anton Burkhard-Meier

12 ■ ***Das Adrenogenitale Syndrom***
Priv.-Doz. Dr. med. Clemens Kamrath

15 ■ ***Praxis der therapeutischen Verwendung cannabisbasierter Medikamente***
Dr. med. Franjo Grotenhermen

18 ■ ***Typ-1-Diabetes***
PD Dr. med. Katharina Warncke
Prof. Dr. med. Anette-Gabriele Ziegler

21 ■ ***Die nuklearmedizinische Gelenktherapie***
Prof. Dr. med. Willm Uwe Kampen

24 ■ ***Testosteron und Knochenstoffwechsel***
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, MD, PhD, FRSM, FECSM

27 ■ ***Remaining challenges in der endovaskulären Schlaganfalltherapie***
Dr. med. habil. Stefan Schob
Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wohlgemuth
Prof. Dr. med. Martin Skalej

30 ■ ***Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe***
Prof. Dr. med. Ulf Kallweit
Dr. rer. nat. Annika Triller

33 ■ ***Infantile Cerebralparese – Diagnostik und Therapiemöglichkeiten***
Dr. med. Vera Raile
Prof. Dr. med. Angela M. Kaindl
Dr. med. Markus Bülow

36 ■ ***Behandlungsmöglichkeiten der Katzenallergie***
Prof. Dr. med. Randolf Brehler

39 ■ ***Morbus Pompe***
Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt

42 ■ ***Die Pathopherese am Beispiel umweltmedizinischer Erkrankungen***
Dr. med. Harald Burgard

45 ■ ***Pooling-Verfahren zum Nachweis von SARS-CoV-2 in Humanproben***
Kristin Maria Meyer-Schlinkmann, PhD
Dr. rer. nat. Robert Kulis-Horn

47 ■ ***SARS-CoV-2 PCR-Massenscreening***

48 ■ ***Aortenklappenchirurgie***
Prof. Dr. med. Jochen Börgermann

Liebe Leser,

bei einer Autoimmunerkrankung handelt es sich um eine fatale Fehlregulation des Immunsystems. Dabei richten sich Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen. Autoimmunerkrankungen präsentieren sich – abhängig vom jeweiligen Zielgewebe – vielfältig, oftmals unspezifisch und sind mit unterschiedlichen Krankheiten assoziiert. Häufig werden autoimmunbedingte Erkrankungen wie beispielsweise die erworbene Hämophilie A, eine seltene und lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, differentialdiagnostisch nicht bedacht. Bei der „erworbenen" Hämophilie bilden betroffene Patienten Antikörper gegen körpereigene Gerinnungsfaktoren mit der Folge von schweren und unstillbaren Blutungen.

Die Ursachen für eine autoimmunbedingte Erkrankung sind noch nicht hinreichend geklärt; eine genetische Prädisposition in Verbindung mit auslösenden Faktoren (z. B. Infektionen) nehmen jedoch einen relevanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko und das Krankheitsgeschehen. Für die meisten autoimmunbedingten Krankheiten stehen medikamentöse oder medizintechnische Therapieoptionen zur Verfügung. Die Therapieansätze korrelieren mit der jeweiligen Diagnosestellung und Erscheinungsform. Neben entzündungshemmenden, immunsuppressiven und immunmodulierenden Medikamenten besteht auch die Möglichkeit, die Antikörper mit der therapeutischen Apherese aus dem Blut des Patienten zu entfernen.

Die Apherese wird auch bei einer Autoantikörperbildung nach SARS-CoV-2-Infektion und/oder genbasierter Impfung therapeutisch eingesetzt. Virus- oder Wirkstoff-getriggerte Autoantikörper werden mittels Blutwäsche reduziert. In diesem Zusammenhang könnten weitergehende interdisziplinäre Forschungs- und Studienprojekte möglicherweise zielführend sein.

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 und der Deutschen Nationalbibliothek als Pflichtlektüre vor.

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

Redaktionelle Leitung
Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit
Prof. Dr. med. J. Börgermann, Prof. Dr. med. R. Brehler
Dr. med. H. Burgard, Dr. med. A. Burkhard-Meier
Dr. med. G. Goldmann, Dr. med. F. Grotenhermen
Prof. Dr. med. U. Kallweit
Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. W. U. Kampen
Priv.-Doz. Dr. med. C. Kamrath, Prof. Dr. med. H. Lehmann
Prof. Dr. med. L. Lindner, Prof. Dr. med. T. Marquardt
K. Meyer-Schlinkmann, PhD, Dr. med. V. Raile
Dr. med. habil. S. Schob, Priv.-Doz. Dr. med. K. Warncke
Prof. Dr. Dr. med. W. Wohlgemuth
Prof. Dr. med. A.- G. Ziegler, Prof. Dr. med. M. Zitzmann

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung
Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

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
Universitätsklinikum Bonn

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

Acquired Hemophilia

Erworbene Hämophilie – eine seltene Blutgerinnungsstörung

Älterer Patient mit großflächigen und schwerwiegenden Einblutungen in Haut und Muskulatur. Mögliche Ursachen wie Sturzereignisse, Medikamente und zu Blutungen führende Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Der Quickwert zeigte sich normal; die aPTT deutlich verlängert.

Die „erworbene Hämophilie A" ist eine seltene und lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung. Betroffene Patienten bilden Antikörper gegen körpereigene Gerinnungsfaktoren. Der Hemmkörper kann gegen jeden Gerinnungsfaktor gerichtet sein, weitaus am häufigsten ist der Faktor VIII betroffen. Dieser Fall wird als „erworbene Hämophilie A" (acquired hemophilia A, AHA) bezeichnet. Eine erworbene Hämophilie tritt typischerweise im höheren Lebensalter auf. Die Inzidenz wird auf ca.1–2:1.000.000 pro Jahr geschätzt.

Einleitung

Für die von einer erworbenen Hämophilie betroffenen Patienten ist eine zuverlässige Diagnostik unter Umständen lebensrettend, denn die „erworbene Hämophilie A" ist zwar eine seltene aber sehr gefährliche Erkrankung. Der Körper des Menschen ist grundsätzlich darauf ausgerichtet, sowohl blutende Wunden zu verschließen, als auch Thrombosen oder Embolien zu vermeiden. Dafür verantwortlich sind die Blutplättchen sowie verschiedene Eiweiße – die sog. Gerinnungsfaktoren. Bei der erworbenen Hämophilie bilden die Patienten Antikörper gegen die körpereigenen Gerinnungsfaktoren. Diese Autoantikörper führen dazu, dass das Gerinnungssystem nicht mehr ausreichend arbeitet und selbst kleine Verletzungen oder Traumata schwerste - zum Teil lebensbedrohliche Blutungen – nach sich ziehen können. Somit ist diese Form der Blutgerinnungsstörung eine Autoimmunerkrankung, bei der betroffene Patienten Hemmkörper in Form von Autoantikörpern gegen einen körpereigenen Gerinnungsfaktor bilden. Dabei sind Autoantikörper von Alloantikörpern, die bei Patienten mit schwerer Hämophilie A als Immunreaktion auf eine Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Konzentraten auftreten können, abzugrenzen. Am häufigsten treten Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) auf, in sehr seltenen Fällen jedoch auch gegen andere Gerinnungsfaktoren, wie etwa den Faktor IX (FIX), den von-Willebrand-Faktor (VWF), aber auch Kombinationen sind bekannt. Die Erkrankung äußert sich in plötzlich auftretenden, häufig lebensbedrohlichen Blutungen. Männer und Frauen haben das gleiche Risiko zu erkranken; die Hemmkörper-Hämophilie tritt familiär nicht gehäuft auf. Circa die Hälfte aller Fälle werden als idiopathisch beschrieben; bei den restlichen 50 Prozent lässt sich ein Auslöser für die autoimmune Reaktion festmachen (z. B. Malignome, andere Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Schwangerschaften oder bestimmte Medikamente). Unbehandelt verläuft diese Erkrankung bei mehr als 22 Prozent der Betroffenen tödlich. Deshalb sind eine zügige und zuverlässige Diagnosestellung für die Prognose und eine langfristige Therapie von größter Bedeutung. Anders als bei der angeborenen Hämophilie ist das klinische Bild der erworbenen Hämophilie vielfältig und bei jedem Patienten individuell unterschiedlich. Charakteristische Anzeichen sind anhaltende

Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg

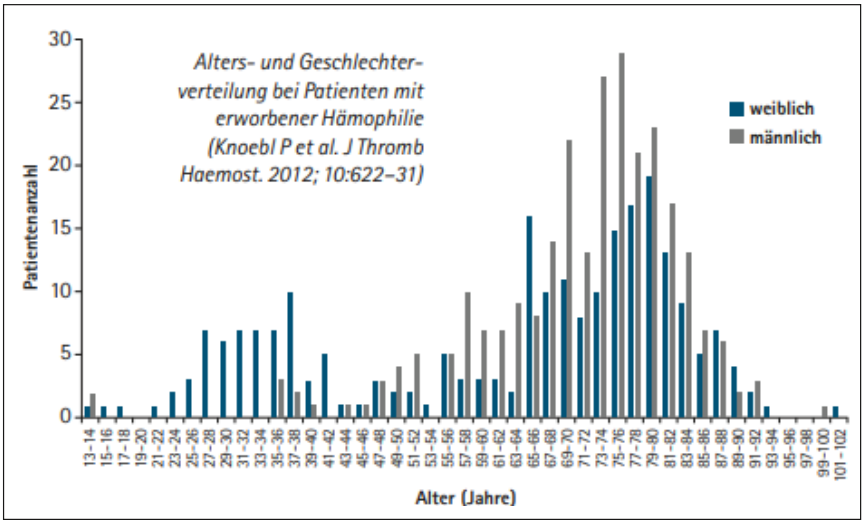


Abb. 1

Dr. med.
Georg Goldmann

Tab. 1
Orale Antikoagulanzien (DOACs) sind direkte Thrombininhibitoren und Faktor Xa-Antagonisten. DOACs werden immer häufiger zur Langzeitantikoagulation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern oder venösen Thrombembolien eingesetzt. Zu den klassischen Vitamin-K-Antagonisten bieten DOACs einige Vorteile. Monitoring oder Dosisanpassungen zu Therapiebeginn können in der Regel genauso wie die überlappende Einstellung mit Heparin bis zum Erreichen der therapeutischen Wirkung wegen des schnellen Wirkungseintritts der DOACs entfallen.

Beeinflussung des Gerinnungstests durch DOACs			
	Dabigatran FIIa Inhibitor	Rivaroxaban FXa Inhibitor	Apixaban FXa Inhibitor
PT [INR or sec]	↑	↑↑	(↑)
aPTT	↑↑	↑	(↑)
TT	↑↑↑		
Fibrinogen	↓(↓) -	- ↑	- -
Antithrombin (FXa) (FIIa)	- ↑	↑ -	↑ -
FVIII, FIX, FXI, FXII	↓↓	↓	(↓)
FII, FV, FVII, FX	↓	↓↓	(↓)
FXIII - chromogenic	↓	-	-

Blutungen nach Operationen und nach Entbindungen sowie Magen-, Darm- und Blasenblutungen sowie Blutungen in die Bauchhöhle. Typisch sind auch große, flächenhafte Haut- und Weichteilblutungen sowie Muskelblutungen. Gerade die Muskelblutungen können dabei sehr schmerzhaft sein und zu Bewegungsausfällen führen. Gefährlich wird es, wenn derartige Blutungen durch operative Maßnahmen behandelt werden, ohne Kenntnis von der Blutgerinnungsstörung.

Klinisches Bild

Das typische Symptom ist das plötzliche Auftreten von spontaner Blutungsneigung bei zuvor Gerinnungs-unauffälligen Patienten. Für die von einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie Betroffenen kann eine rechtzeitige Diagnostik unter Umständen lebensrettend sein, denn die „erworbene Hämophilie A" ist eine sehr gefährliche Erkrankung - gekennzeichnet von schweren, lebensbedrohlichen Blutungen. Eine solche Blutung muss unbedingt erkannt und entsprechend behandelt werden. Der Quickwert ist bei den meisten Hemmkörper-Hämophilien normal und somit nicht zum Ausschluss einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie geeignet. Die entscheidende Konstellation manifestiert sich durch einen normalen Quickwert mit isoliert verlängerter aPTT. Das klinische Erscheinungsbild einschließlich schwerer Blutungssymptome korreliert meist nicht mit Laborparametern oder dem Antikörpertiter.

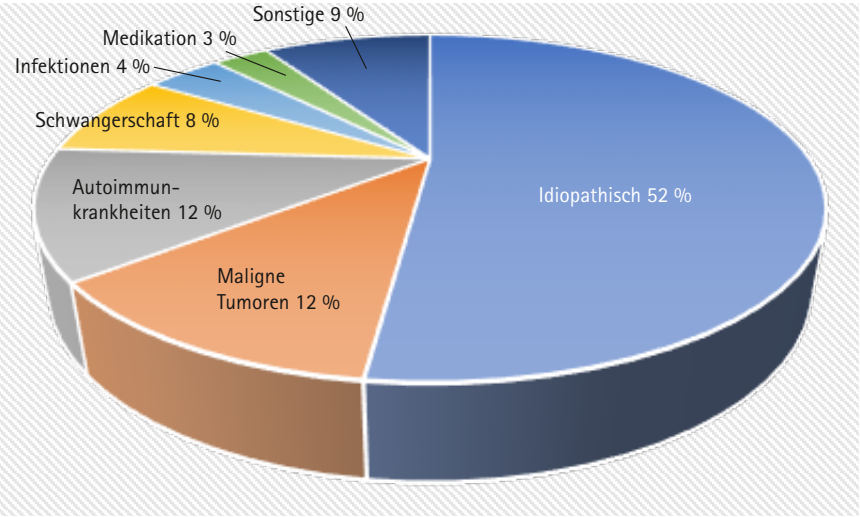


Abb. 2: Begleiterkrankungen von Patienten mit erworbener Hämophilie (Knoebl P et al. J Thromb Haemost. 2012; 10:622-31)

Da es sich bei einer Hemmkörper-Hämophilie zumeist um ältere Patienten handelt (Abb. 1), können häufig Komorbiditäten das klinische Bild zusätzlich verschleiern und die Behandlungsstrategie beeinflussen. Insbesondere ältere Menschen weisen oftmals Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder bösartige Tumoren auf. Maligne Erkrankungen können mit dem Auftreten von Faktor-VIII-Antikörpern assoziiert sein. Daher sollte bei tumorverdächtigen Patienten eine entsprechende Diagnostik erfolgen. Oft werden diese Erkrankungen erst im Rahmen der Hemmkörperdiagnostik entdeckt.

Eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie kann auch bei jüngeren Menschen auftreten, zum Beispiel nach einer Entbindung. Schwangerschaftsassoziierte Faktor-VIII-Inhibitoren sind selten und treten meistens postpartal auf. Bei einer diagnostizierten Mutter muss auch das neugeborene Kind auf eine mögliche Blutungsneigung untersucht werden, da die Anti-Faktor-VIII-Autoantikörper plazentagängig sind. Bei plötzlich auftretenden ungewöhnlichen Blutungen sollte sofort an eine erworbene Hämophilie gedacht werden, vor allem wenn es in der eigenen oder der familiären Krankheitsgeschichte des Patienten keinerlei Hinweise auf eine Blutungsneigung gibt. Stark ausgeprägte Blutergüsse, lange anhaltende Blutungen nach operativen Eingriffen, Verletzungen oder Entbindungen oder ein plötzlich auftretender blutiger Urin können erste Hinweiszeichen sein. Bei sehr starken Einblutungen unter oraler Antikoagulation sollte auch immer an das Vorliegen einer erworbenen Blutgerinnungsstörung wie zum Beispiel eine Hemmkörper-Hämophilie gedacht werden. Vor Beginn einer jeden Therapie mit Antikoagulantien müssen pathologische Gerinnungswerte labordiagnostisch abgeklärt werden (Tab. 1).

Therapieoptionen

Im Falle der akuten, lebensbedrohenden Blutung wird in der Regel umgehend eine blutstillende Therapie mit speziellen Gerinnungsfaktorpräparaten (Tab. 2) eingeleitet. Hierzu kommen Faktor VIIa und aktivierte Prothrombinkonzentrate sowie ein porcines Faktor-VIII-Präparat zur Anwendung. Daneben werden vor allem bei niedrigeren Hemmkörperaktivitäten auch gute Erfolge mit der Anwendung von zumeist aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten mit von Willebrand-Faktor-Anteil erzielt. Das hat zudem den Vorteil, dass die Faktor-VIII-Aktivität gemessen und damit die Therapie individuell gesteuert werden kann. Die Faktorkonzentrate werden dem Patienten als Injektion verabreicht und führen in der Regel zu einer schnellen Besserung der Blutungssymptomatik.

Außerdem wird der Einsatz eines bispezifischen Antikörpers, der schon zur Behandlung der Hämophilie A (mit und ohne Inhibitoren) zugelassen ist in klinischen Studien evaluiert. Gleichzeitig versucht man das Immunsystem des Patienten wieder an die eigenen Gerinnungsfaktoren zu gewöhnen bzw. den Hemmkörper mittels starker immunwirksamer Me-

dikamente und ggf. Blutwäschen zu eliminieren. Im Rahmen dieser sogenannten immunsuppressiven Therapie kommen vor allem Cortison-haltige Medikamente sowie zytostatisch wirksame Substanzen aus der Krebstherapie wie z. B. Cyclophosphamid zum Einsatz. Daneben gibt es auch gute Erfolge mit dem Einsatz von Rituximab, einem biotechnologisch hergestellten Antikörper, der als Wirkstoff in der Therapie des Lymphdrüsenkarzinoms Anwendung findet. Im Falle einer nicht lebensbedrohlichen Blutung kann unter enger ärztlicher Kontrolle auch zunächst mit einer der oben genannten reinen immunsuppressiven Therapien begonnen werden. Um die sehr komplizierte und vielfältige Behandlung der erworbenen Hämophilie zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, wurden von einer internationalen Forschergruppe Empfehlungen zur Therapie dieser seltenen Erkrankung aufgestellt (International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A , Tiede A. et al. Haematologica 2020, Vol. 105 No. 7: July).

Wenn nicht ein bösartiges Tumorgeschehen (Abb. 2) die Ursache einer Hemmkörperbildung ist und die Patienten möglichst früh adäquat behandelt werden, sind die Chancen, die Erkrankung heilen zu können relativ gut. Oft ist es aber leider so, dass trotz auffälliger Blutungssymptome viel zu spät an das Vorliegen einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie gedacht wird, weil diese besondere Blutgerinnungsstörung sehr selten und damit relativ unbekannt ist. Um im Falle neu aufgetretener und für den Patienten unerklärlicher Hämatome das Vorliegen eines Hemmkörpers auszuschließen, reichen oft einfache Gerinnungstests, die auch problemlos und unkompliziert beim Hausarzt durchgeführt werden können. Bei Auffälligkeiten der Untersuchungsergebnisse muss umgehend der Hämostaseologe konsultiert werden. Sollte sich die Diagnose bestätigen, erfordert die Therapie einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie in der Regel aufgrund der Komplexität der Erkrankung als solche als auch der oft älteren Patienten mit oftmals unterschiedlichen Vor- bzw. Begleiterkrankungen eine gemeinschaftliche, interdisziplinäre Betreuung. Eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie ist eine äußerst seltene Erkrankung, die häufig differentialdiagnostisch nicht bedacht wird. Mit gestellter Diagnose ist diese besondere und autoimmun bedingte Blutgerinnungsstörung jedoch relativ gut behandelbar. Das Wiederauftreten eines Hemmkörpers nach erfolgreicher Therapie ist eher selten, und am häufigsten mit einer dem Hemmkörper zugrundeliegenden Grunderkrankung assoziiert. Insofern sind auch nach Abschluss der Therapie weitere Kontrollen sinnvoll. Die Behandlung von betroffenen Patienten sollte optimalerweise in einem spezialisierten Therapiezentrum erfolgen. An Universitätskliniken angegliederte Zentren, die auf die Behandlung von Blutgerinnungsstörungen spezialisiert sind und über die entsprechenden personellen und apparativen Voraussetzungen verfügen, bieten für dieses komplizierte Krankheitsbild eine interdisziplinäre Behandlung auf höchstem wissenschaftlichem Niveau.

Bei einem niedrigtitrigen Antikörper und/oder messbaren FVIII-Spiegeln könnte auch eine ausreichend hohe Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg KG) FVIII gegeben werden, um messbare FVIII-Spiegel zu erreichen und die Blutung zu stoppen .	2 C
Eine hohe FVIII Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg KG) kombiniert mit Immunadsorption kann sehr schnell zu einer effizienten Abreicherung des Antikörpers und zu messbaren FVIII-Aktivitäten führen, wird aber nur von wenigen Zentren als First-Line Therapie durchgeführt .	1 B
Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG als Einzelgabe angewendet werden .	1 B
Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat als mittlere Initialdosis 50 bis 100 IE/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50 bis 100 IE/kg KG alle 6 bis 12 Stunden (Tageshöchstdosis: 200 IE/kg KG) verabreicht werden.	1 B
Alternativ soll rekombinanter porciner Faktor VIII gegeben werden (Initialdosis 200 IE/kg KG, weitere Dosierung nach Laborparameter und klinischem Verlauf).	1 B

Tab. 2: Quelle: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020

Das Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Bonn

Durch das Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Bonn, dass 2021 sein fünfzigjähriges Bestehen feierte, wurden bisher über 100 Patienten mit einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie behandelt, was angesichts einer sehr seltenen Erkrankung eine große Anzahl von Patienten ist. Das Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Bonn ist ein Referenzzentrum für alle seltenen Gerinnungserkrankungen und insbesondere auf die Therapie von Blutungsleiden spezialisiert. Zum Hämophiliezentrum gehört ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle Diagnose- und Therapie-relevanten Gerinnungsparameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden können. Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation innerhalb des Klinikums, insbesondere mit den internistischen und chirurgischen Abteilungen.

Fazit

Eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie ist eine häufig differentialdiagnostisch nicht bedachte, seltene und unbehandelt lebensbedrohliche autoimmun assoziierte Erkrankung. Entscheidend ist eine rechtzeitige und zuverlässige Diagnose. Der Quickwert ist bei den meisten von einer Hemmkörper-Hämophilie betroffenen Patienten normal. Das klinische Erscheinungsbild korreliert nicht mit Laborparametern oder dem Antikörpertiter. Wissenschaftlich fundierte Behandlungskonzepte und ein für jeden Patienten individueller Therapieansatz ermöglichen betroffenen Patienten heutzutage ein nahezu beschwerdefreies Leben.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Universitätsklinikum Bonn**
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

■ **Weitere Informationen**
Deutsche Hämophiliegesellschaft
www.dhg.de
Interessengemeinschaft Hämophilier e.V.
www.igh.info

www.biotest.de
www.wissenswertes-zu-haemophilie.de

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Prof. Dr. med.
Helmar C. Lehmann

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) ist eine autoimmun vermittelte Entzündungserkrankung des peripheren Nervensystems mit einem in der Regel progressivem Verlauf, der durch eine zunehmende Demyelinisierung der spinalen Wurzeln und peripheren Nerven gekennzeichnet ist. Die CIDP gehört zu den häufigsten therapierbaren chronischen Polyneuropathien mit einer Prävalenz von 1-2 Patienten pro Jahr pro 100.000 Einwohner.

Bei der CIDP handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Zirkulierende Antikörper richten sich gegen die Myelinschicht der Nervenfasern, was zu einer Schädigung der Nerven führt. Die Diagnosestellung der CIDP gestaltet sich schwierig, da spezifische Symptome oftmals fehlen und ein gesicherter Labortest bei der CIDP nicht zur Verfügung steht. Die CIDP entwickelt sich langsam (subakut) über einen Zeitraum von 4 – 8 Wochen und präsentiert sich häufig mit den gleichen Symptomen, die man auch bei anderen Polyneuropathien findet. Betroffene Patienten bemerken eine motorische Schwäche in den Extremitäten (oftmals zuerst in Beinen und Füßen) sowie entsprechende Sensibillitätsstörungen, die ebenfalls ein strumpf- und handschuhförmiges Verteilungsmuster zeigen. Symptome wie eine proximale Muskelschwäche werden häufig beobachtet, sind aber nicht immer vorhanden. Patienten berichten über eine eingeschränkte Feinmotorik, über Müdigkeit, Parästhesien und Schwierigkeiten bei Überkopfarbeiten oder beim Treppensteigen, bisweilen fällt es den Betroffenen schwer aus einem Stuhl aufzustehen.

Die Therapie dieser Erkrankung stellt für Behandler und Erkrankte nicht selten eine Herausforderung dar. Gründe hierfür sind das individuell sehr unterschiedliche und schwierig messbare Therapieansprechen. Auch die Krankheitsaktivität, eigentlich ein unerlässliches Kriterium bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, kann häufig nur anhand der klinischen Beschwerden abgeschätzt werden. Kaum eine andere neurologische Erkrankung stellt eine so massive diagnostische Herausforderung dar wie die CIDP. 2021 wurden umfassende neue Diagnosekriterien publiziert, die diesem Umstand Rechnung tragen (Neue EAN/PNS-Leitlinie zur chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie).

Varianten der CIDP – eine diagnostische Herausforderung

Es werden mehrere Varianten *(Tabelle 1)* einer CIDP unterschieden (z. B. das asymmetrisch multifokal verlaufende Lewis-Sumner-Syndrom (MADSAM), die sensible CIDP, CIDP mit MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) sowie axonale Varianten). Die unterschiedlichen Verlaufsformen erschweren die Diagnosestellung zusätzlich.

Zur Klassifizierung wurden diagnostische Kriterien erarbeitet, die auf den klinischen Manifestationen, bestimmten Laborparametern und Befunden aus Elektrophysiologie und Liquor beruhen.

Bei den meisten Betroffenen sind die Beschwerden zu Beginn der Erkrankung gering ausgeprägt, so dass viele Patienten einen genauen Zeitpunkt der Erstmanifestation häufig nicht angeben können. Die Symptomatik zeigt sich anfänglich mit unspezifischen neurologischen Auffälligkeiten, die differentialdiagnostisch beurteilt werden müssen. Bis heute steht kein sensitiver Bluttest zum zweifelsfreien Nachweis oder Ausschluss der Erkrankung zur Verfügung. Aus diesem Grunde müssen insbesondere bei der CIDP eine Reihe von Differentialdiagnosen *(Tabelle 2)* berücksichtigt und ausgeschlossen werden.

Die aufgeführten Differentialdiagnosen sind - je nachdem welche CIDP-Variante vermutet wird -

	Typische CIDP	Distale CIDP	(Multi)fokale CIDP	Motorische CIDP	Sensible CIDP
Paresen	symmetrisch in alle Extremitäten, proximal und distal	vor allem in den Beinen, distal betont in mehr als 2 Extremitäten	in mehr als 2 Extremitäten, multifokal verteilt, oder in nur einer Extremität (fokal)	symmetrisch in 4 Extremitäten, proximal und distal	keine
Sensibilitäts-störungen	in mehr als 2 Extremitäten	in mehr als 2 Extremitäten	im Versorgungs-gebiet der betroffenen Nerven	keine	symmetrisch in 4 Extremitäten

Tabelle 1: Klinische Charakteristika von CIDP Varianten.

seltener oder häufiger. Die Routineblutuntersuchung kann bereits wesentliche Differentialdiagnosen ausschließen.

Die wichtigste Zusatzdiagnostik: Neurographie

Weiterhin die wichtigste Zusatzdiagnostik ist die Elektroneurographie zum Nachweis von Demyelinisierung. Bei der CIDP kommt es überall im peripheren Nervensystem (in den motorischen und sensiblen Nervenfasern) aber auch in den Nervenwurzeln zu entzündlichen Prozessen, die die Myelinschicht angreifen. Dies führt zu Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeiten, die mit Hilfe der Neurographie relativ einfach und gut reproduzierbar ermittelt werden können. Typische Veränderungen sind Verlängerungen der Latenzen, d. h., der distal motorischen Latenz und der F-Wellenlatenz (bei Beteiligung der Nervenwurzeln) und eine Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeiten. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die Nervenleitgeschwindigkeit in der Regel mindestens etwa 40-45 m/s, bei Patienten mit einer CIDP findet man häufig Werte unter 30m/s. Aber auch hier sind „pitfalls" zu beachten: Bei bestimmten Patienten sind die Veränderungen so ausgeprägt, dass keine Reizantwort mehr abgeleitet werden kann; die Nerven sind nicht „evozierbar". Dies schließt eine CIDP jedoch keineswegs aus. Darüber hinaus ist es nicht selten, dass im Verlauf der Erkrankung nicht nur die Myelinschicht selbst, sondern auch die Axone geschädigt werden, was dazu führt, dass auch die Amplituden der Nervenaktionspotentiale abnehmen und die Kriterien der Demyelinisierung „verwässert" werden. Grundsätzlich braucht es Erfahrung und fachliche Expertise bei der Erhebung und Interpretation von Elektroneurographie-Befunden - insbesondere wenn die Verdachtsdiagnose CIDP im Raum steht.

Differentialdiagnose	Untersuchung
ATTRv-Polyneuropathie	Gentest auf Mutation im *TTR*-Gen
CANOMAD-Syndrom	Immunfixation z. A. IgM Paraprotein, anti-Gangliosid-Antikörper (GD1a, GD1b, GQ1b)
Hepatische Neuropathie	Transaminasenerhöhung, Anamnese positiv für Lebererkrankung
Multiples Myelom	CRAB-Kriterien (**C**alzium: > 2,75 mmol/l, Niereninsuffizienz („**r**enal") Kreatinin > 2 mg/dl, **A**nämie Hb < 10 g/dl, „**B**one lesions", d.h. osteolytische Knochenläsionen
POEMS-Syndrom	Immunfixation z. A. IgM Paraprotein, Hormonstatus
Urämische Neuropathie	Nierenretentionsparameter
Vitamin-Mangel	Vitamin B1, B6, B12
Anti-MAG-IgM-Neuropathie	Immunfixation z. A. IgM Paraprotein, Antikörper gegen MAG
Diabetische Neuropathie	HbA1c, Glukosetoleranztest
Hereditäre Neuropathien	Gentest (i. d. R Paneluntersuchung auf typische Genmutationen in *CMT1*, *CMTX1*, *CMT4*)
Vaskulitische Neuropathie	CRP, Leukozyten, ANAs
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Leitungsblöcke in der Neurographie, Nachweis von GM1-, GD1a-Gangliosidantikörpern
Periphere Nerventumore (z.B. Schwannome, Neurofibrome)	MRT-Bildgebung
Amyotrophe Lateralsklerose	EMG

Tabelle 2: Differentialdiagnosen und wichtige Zusatzuntersuchungen zur Abgrenzung zur CIDP.

Bildgebung

Entzündlich veränderte Nerven schwellen aufgrund von Ödembildung an und lassen sich aufgrund der vergrößerten Nervenquerschnittsfläche relativ gut mit Nervenultraschall und Magnetresonanztomographie nachweisen (Abb. 1). Diese Veränderungen sind allerdings nicht spezifisch für eine CIDP , sondern auch bei anderen entzündlichen und hereditären Neuropathien zu finden. Bei der CIDP zeigen sich Veränderungen vor allem im Bereich der Nerven der oberen Extremitäten und häufig auch asymmetrisch sowie lokal im Verlauf eines Nerven, d. h., es wechseln sich normal konfigurierte mit deutlich geschwollenen Nervenabschnitten ab. Bei erblich bedingten Neuropathien findet man in der Regel eher uniform vergrößerte Nervenquerschnittsflächen.

Nervenbiopsie

Bei unklaren Befunden und/oder bei Patienten, bei denen die Diagnose anhand der oben aufgeführten Methoden nicht einwandfrei gestellt werden kann, ist eine Nervenbiopsie indiziert. Das Biopsat zeigt im Idealfall entzündliche Veränderungen. Häufig wird die Wertigkeit der Nervenbiopsie überschätzt. Nach älteren Studien führt eine Biopsie in nur 14 – 31 % der Fälle zu einer Diagnoseänderung bzw. zu therapeutischen Konsequenzen. Weiterhin können nach der Biopsie Schmerzen im OP-Bereich entstehen und chronifizieren, Wundheilungsstörungen auftreten und in mehr als 50 % der Fälle ist die Biopsie nicht von diagnostischer Relevanz. Hintergrund: In der Regel wird ein Teil des Nervus suralis (ca. 3 cm) biopsiert. Bei einer Gesamtlänge peripherer Nerven von ca. 75 km wird somit nur ein sehr kleiner Teil des Nervensystems untersucht. Hieraus ergibt sich, dass eine Nervenbiopsie, die keine Entzündung zeigt, keinesfalls eine CIDP ausschließt. Daher ist der diagnostische Wert einer Nervenbiopsie im Hinblick auf Nutzen/Risiko gering einzuschätzen.

Therapieprinzipien bei der CIDP

Die CIDP ist eine Autoimmunerkrankung und spricht auf immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Therapien gut an. Häufig ist eine Dauerbehandlung notwendig. Als Therapien der ersten Wahl (Erstlinientherapie) gelten intravenöse Immunglobuline (IVIg) und Corticosteroide. Diese Therapien haben in randomisierten kontrollierten Studien ihre Effektivität unter Beweis gestellt. Dies gilt auch für die Plasmapherese. Da es sich hier allerdings um ein deutlich invasives Verfahren handelt, sollten Immunglobuline und Corticosteroide zunächst therapeutisch präferiert werden. Nur unter bestimmten Umständen werden andere immunsuppressive Substanzen eingesetzt z. B. wenn:

- der Patient nicht auf eine der Erstlinientherapien anspricht,
- der Patient auf Cortison anspricht, sollte dennoch im weiteren Verlauf der Behandlung das Cortison zugunsten einer nebenwirkungsärmeren Substanz „eingespart" werden,
- Patienten auf eine Plasmapherese ansprechen, aber eine Erhaltungstherapie benötigen.

Substanzen, die eingesetzt werden, sind beispielsweise Azathioprin, Endoxan oder monoklonale Antikörper. Die Evidenzlage ist für all diese Substanzen nicht eindeutig und ihr Einsatz wird vor allem aufgrund langjähriger Beobachtungen und den Daten kleiner Kohortenstudien empfohlen. Die meisten Patienten mit einer CIDP sprechen jedoch auf eine der etablierten Erstlinientherapien gut an.

In Westeuropa und Nordamerika werden Immunglobuline als Therapieoption präferiert. Dies entspricht auch der Studienlage, dass CIDP-Patienten bei der Erstbehandlung häufiger auf Immunglobuline

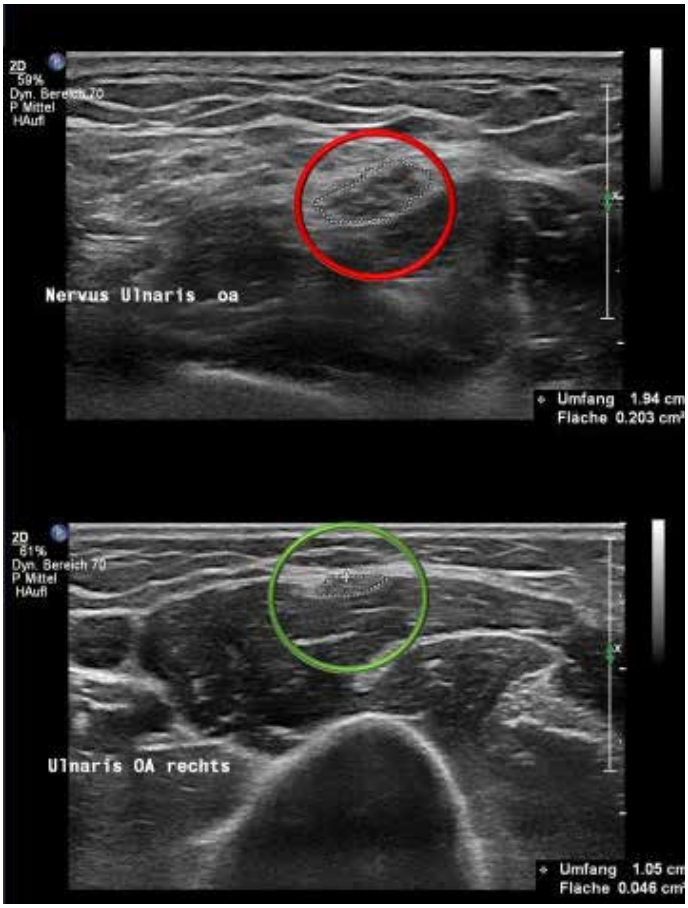


Abbildung 1: Nervenultraschall bei einem Patienten mit CIDP (Abbildung oben) und eines Kontrollprobanden (Abbildung unten). Man sieht einen deutlich vergrößerten Nervenquerschnitte (roter Kreis). (© Dr. med. Martin Svačina, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln)

als auf Cortison ansprechen. Immunglobuline (IVIg) sind komplexe, aus menschlichem Blutplasma gewonnene Proteinpräparate. Sie werden in regelmäßigen Abständen intravenös verabreicht, in der Regel alle 3-4 Wochen. Die Vorteile einer Therapie mit Immunglobulinen im Vergleich zu Cortison sind deutlich weniger Nebenwirkungen und auch spezifischere Wirkmechanismen.

Eine möglichst effektive and schonende Reinigung der Immunglobuline aus dem menschlichen Blutplasma trägt zur allgemein guten Verträglichkeit von IVIg-Präparaten bei. Heute werden entsprechende komplexe Herstell-/ und Reinigungsverfahren bei den IVIgs vermehrt nach dem sogenannten Quality by Design (QbD) Ansatz entwickelt. Bei einzelnen IVIg-Präparaten werden zuerst die optimierten Qualitätsmerkmale für das Endprodukt definiert, um im Anschluss den vollständigen Produktionsprozess auf das gewünschte Ergebnis auszurichten, um so wesentliche Produkteigenschaften, wie z. B. die Verträglichkeit zu verbessern.

Grundsätzlich sollten alle Patienten zunächst mit einem intravenös applizierten Präparat behandelt werden. Wenn der Patient gut auf die Therapie anspricht, besteht auch die Möglichkeit auf ein subkutanes Präparat umzustellen.

Langzeitmanagement der CIDP mit Immunglobulinen

Unter der Therapie sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgen (etwa alle 6 Monate) in denen der klinische Verlauf sorgfältig (am besten mit Hilfe klinischer Scores) dokumentiert werden sollte. Zeigt sich der Patient unter der Therapie stabil, kann im weiteren Verlauf versucht werden, das Dosisintervall zu strecken oder die Dosis langsam zu reduzieren. Umgekehrt sollte auch versucht werden, bei unzureichendem Therapieansprechen die Dosis zu steigern oder die Intervalle zu verkürzen. Viele CIDP-Patienten erfahren über die Jahre Schwankungen in der Krankheitsaktivität, was indirekt auch die Menge an benötigten Immunglobulinen beeinflusst. Darüber hinaus sollte auch sorgfältig auf etwaige Nebenwirkungen geachtet werden, die zwar selten sind, aber mit entsprechenden präventiven Maßnahmen verhindert werden können (z. B. Kopfschmerzen (durch Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit) oder allergische Reaktion (durch Gabe von Antihistaminika vor der Infusion).

Häufig stellt sich die Frage, ob eine potenzielle Verbesserung der Therapie durch einen Präparatewechsel erreicht werden kann. Diese Frage wird kontrovers diskutiert und ist nicht abschließend beantwortet. In vitro Daten legen nahe, dass es einige Unterschiede (z. B. IgA Gehalt, Gerinnungsfaktoren FXI und FXII ...) zwischen einzelnen Immunglobulinpräparaten gibt, die Einfluss auf die Verträglichkeit der IVIgs haben könnten. Eine in vitro Vergleichsstudie von zwei Präparaten bei der CIDP kam allerdings zu dem Ergebnis, dass keine Unterschiede hinsichtlich der Effektivität bestehen.

Beurteilung der individuellen Krankheitsaktivität

Derzeit fehlen Meßmethoden, die einfach anwendbar sind und eine ausreichende Sensitivität besitzen, um auch kurzfristige Änderungen der Krankheitsaktivität valide zu objektivieren. Es ist häufig das Zusammenspiel verschiedener Parameter, die darüber entscheiden, ob ein Patient auf die Therapie anspricht. Ein einfacher Fragebogen ist der Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale(I-RODS). Anhand von 12 Fragen werden die Einschränkungen der Erkrankung auf die Alltagsaktivität erhoben. Eine weitere klinische Einteilung ist der sogenannte CIDP-disease-activity-scale (CDAS). Traditionelle Verlaufsparameter sind beispielsweise die Elektroneurographie, die allerdings häufig wenig sensitiv ist. Auch der Nervenultraschall wird zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung zunehmend eingesetzt.

Fazit

Die CIDP stellt insbesondere bei der Diagnosestellung eine Herausforderung dar und gehört in die Hand von erfahrenen Fachärzten. Die autoimmun vermittelte Erkrankung des Nervensystems lässt sich in der Regel gut mit Immunglobulinen oder Corticosteroiden behandeln. Diagnostizierte Patienten können medikamentös dauerhaft stabil eingestellt werden, was zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden und zu einer Steigerung der Lebensqualität führt.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med.**
Helmar C. Lehmann
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
D-50937 Köln
www.uk-koeln.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)**
dgn.org/presse/pressemitteilungen/neue-ean-pns-leitlinie-zur-chronischen-inflammatorischen-demyelinisierenden-polyradikuloneuropathie-cidp

■ **LFB GmbH, Münster**
www.lfb-pharma.de

Regionale Hyperthermie

Multimodale Therapie bei Tumorerkrankungen

Die regionale Hyperthermie (=Überwärmung) ist eine nebenwirkungsarme Methode, die in Kombination mit Radio- oder Chemotherapie, die Prognose lokal fortgeschrittener Tumorerkrankungen deutlich verbessern kann.

Mitte des 19. Jahrhunderts berichtete der deutsche Chirurg Carl W. Busch über eine Patientin, deren bösartiges Gesichtssarkom nach einem Erysipel-bedingten Fieberschub deutlich größenregredient war. Diese Beobachtung führte dazu, dass Tumorpatienten eine bakterielle Vakzine zur künstlichen Fiebererzeugung verabreicht wurde.

Da eine kontrollierte und reproduzierbare Hyperthermie lange Zeit technisch nicht möglich war, geriet diese Methode zunächst in den therapeutischen Hintergrund. Rückblickend könnten diese Studien nicht nur den neuzeitlichen Beginn der Hyperthermie, sondern auch der Immuntherapien in der Onkologie markieren.

Der technische Fortschritt ermöglichte Verfahren wie die Ganzkörperhyperthermie und mündete schließlich in der radiativen regionalen Hyperthermie, die inzwischen Eingang in die internationalen Leitlinien der Onkologie gefunden hat. Am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München wird die gezielte Überwärmung von Tumoren in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie seit 1986 erfolgreich eingesetzt. Die Hyperthermie-Einheit unter Leitung von Professor Dr. med. Lars Lindner beschäftigt sich intensiv mit möglichen klinischen Anwendungen der Hyperthermie und hat dazu wegweisende Studien durchgeführt.

Effekte der Hyperthermie

Die Rationale für die Erwärmung von Tumoren auf 40 bis 44°C ist sowohl die Sensibilisierung von Tumorzellen für eine Chemo- und/oder Strahlentherapie sowie die Herbeiführung eines synergistischen Effekts. Diese Effekte lassen sich für die verschiedenen Chemotherapeutika auch in vitro nachweisen und über eine erhöhte Reaktivität mit den zellulären Zielstrukturen erklären (z. B. gesteigerte Alkylierung von DNA durch Ifosfamid). Im Zusammenhang mit der Strahlentherapie führt neben einer verbesserten Gewebeoxygenierung vor allem die Blockade von Zellreparaturmechanismen zu einer Verstärkung des Strahlentherapieeffektes. Bei Temperaturen von über 42,5°C kommt es außerdem zu einer direkten thermischen Zytotoxizität durch Denaturierung der Proteine v.a. in den hypoxischen Tumoranteilen. Durch die mit der Erwärmung einhergehende gesteigerte Durchblutung kann zudem die lokale Wirkstoffkonzentration erhöht werden. Zuletzt werden durch Hyperthermie eine zelluläre Stressantwort und eine adaptive Tumor-spezifische Immunreaktion ausgelöst, welche den Anti-Tumor-Effekt verstärken.

Prof. Dr. med. Lars H. Lindner

Dr. med. Anton Burkhard-Meier

Behandlungsablauf und technisches Prinzip

Die Hyperthermie wird ausschließlich in Kombination mit einer Radio- oder Chemotherapie appliziert. Nach Indikationsstellung durch ein spezialisiertes Tumorboard ist eine multidisziplinäre Planung analog der Qualitätsrichtlinien der European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO) notwendig. Vor Therapieeinleitung ist die Festlegung des Zielgebiets mittels einer aktuellen Bildgebung erforderlich. Die gezielte Erwärmung erfolgt durch die Einkopplung von elektromagnetischen Wellen über spezielle Applikatoren mit einer ringförmigen Antennenanordnung um den Patientenkörper. Hier wird der physikalische Effekt, dass sich wasserhaltige Gewebe über elektromagnetische Wellen erhitzen lassen, therapeutisch genutzt. Es kann zwischen Oberflächen- (Tumortiefe bis 3cm) und Tiefenhyperthermie mittels Ringapplikatoren unterschieden werden. Bei beiden Applikatoren befindet sich ein Wasserkissen zwischen Patienten und Applikator, welches die Kopplung der elektromagnetischen Wellen im Tumorgewebe ermöglicht und gleichzeitig die Hautoberfläche kühlt. Ziel ist es, nach einer 30-minütigen Aufwärmphase das vollständige Tumorgewebe für 60 Minuten auf 40-44°C zu erhitzen. Maßgeblich für das Therapieansprechen ist die während der Behandlung erreichte Tumortemperatur. Da in mehreren klinischen Studien ein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Temperaturverteilung im Tumor nachgewiesen wurde, ist eine präzise Temperaturüberwachung essentiell. Nur noch selten müssen für die ersten Hyperthermie-Behandlungen Thermosonden mittels CT-gesteuerter Punktion in den Tumor implantiert werden. Bei Tumorlokalisationen im Beckenbereich konnte eine Korrelation zwischen der nicht-invasiven Messung durch die natürlichen Körperhöhlen (Rektum, Blase) und der im Tumor tatsächlich erzielten Temperatur nachgewiesen werden. Bei oberflächlich liegenden Tumoren werden Temperaturmesssensoren auf der Hautoberfläche angebracht. Inzwischen haben sich auch Hybridsysteme etabliert, die eine Temperaturmessung mittels MRT-Monitoring ermöglichen. Es besteht eine zeitabhängige Dosis-Wirkungs-Beziehung, die trotz unterschiedlich hitzeempfindlicher Zellen eine Berechnung des zytotoxischen Effekts durch die thermische Dosis ermöglicht. Erfreulicherweise stellt die Hyperthermie eine sehr nebenwirkungsarme Methode dar. Häufigste Nebenwirkungen sind reversible Hautrötungen und leichte Schmerzen, insbesondere durch den Druck des Wasserkissens. Da die Wirksamkeit der Chemo- oder Strahlentherapie gesteigert wird, ist prinzipiell auch eine Zunahme der Nebenwirkungen möglich. Das konnte in klinischen Studien bislang aber nicht eindeutig bestätigt werden. Bei Patienten mit Metallimplantaten oder medizinischen Geräten in der Nähe des Hyperthermiefeldes (z. B. Hüft-Total-Endoprothesen oder Herzschrittmacher) ist die Hyperthermie wegen eines erhöhten Verbrennungsrisikos in der Regel kontraindiziert.

Modernes Hybridsystem Temperaturmessung mittels MRT-Monitoring

Anwendungsgebiete

Weichgewebssarkome

Mit jährlich etwa 4000 Neuerkrankungen macht die Gruppe der Weichgewebssarkome weniger als 1 % aller bösartigen Tumorerkrankungen in Deutschland aus. Neben dem Ursprungsgewebe (z. B. Fett, Muskel- und Bindegewebe) sind die Tumorgröße, die Lage und der Differenzierungsgrad entscheidend für die Prognose. Aufgrund des hohen Risikos einer Metastasierung und eines Lokalrezidivs hat sich bei hochgradigen und lokal fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen eine multimodale Therapie, bestehend aus präoperativer Chemotherapie, gefolgt von Operation und Strahlentherapie sowie adjuvanter Komplettierung der Chemotherapie etabliert. Durch die präoperative Systemtherapie wird versucht, möglichst früh Mikrometastasen, also in der Bildgebung noch nicht sichtbare gestreute Tumorzellen, anzugreifen und eine Resektion im Gesunden zu vereinfachen. In einer an der LMU München initiierten Phase-III-Studie konnte erstmals die Effektivitätssteigerung einer systemischen Chemotherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie bei Weichgewebssarkomen gezeigt werden. Durch die regionale Hyperthermie an zwei Tagen pro Chemotherapiezyklus konnte eine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ließen sich nach medianer Nachbeobachtungszeit von über 11 Jahren auch in eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens übertragen.

Das Überleben konnte im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um 27 % gesteigert werden (absolute Zahlen des 5- bzw. 10-Jahres-Überlebens: 62,7 vs. 51,3 % bzw. 52,6 vs. 42,7 %). In einer Analyse von Tumorproben dieser Patienten zeigte sich, dass diese Form der Vorbehandlung der Patienten zu einer vermehrten Einwanderung von Immunzellen in den Tumor geführt hatte. Basierend auf diesen beeindruckenden Ergebnissen wird die Hyperthermie im zertifizierten Sarkomzentrum der LMU München als Therapiebaustein einer multimodalen Therapie bei Hochrisiko-Weichgewebssarkomen (> 5cm, hochgradig, tiefe Lokalisation) standardmäßig eingesetzt. Es kann auch nach bereits erfolgter Operation eine Chemotherapie inklusive Hyperthermie in einem interdisziplinären Tumorboard empfohlen werden. Im Gegensatz zur Ganzkörperhyperthermie, für die keine kontrollierten klinischen Studien vorliegen, wird die regionale Hyperthermie in der aktuellen S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome" aufgeführt. Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit der radiativen Geräte und dem im Vergleich zur Phase-III-Studie inzwischen leicht abgewandelten Chemotherapie-Standard wurde folgender Konsensus formuliert: „Eine neoadjuvante Chemotherapie (...) sollte/kann mit einer Tiefenhyperthermie kombiniert werden." Die Behandlungen werden von den Krankenkassen erstattet und bieten Patienten mit Weichgewebssarkomen die Chance, durch eine nebenwirkungsarme Therapie ihre Prognose zu verbessern. Aktuell wird beim Weichgewebssarkom auf den synergistischen Effekt der Hyperthermie mit konventionellen Chemotherapeutika wie Ifosfamid, Dacarbazin und platinhaltigen Zytostatika gesetzt. In den letzten Jahren wurde ausgehend von der LMU München eine Phase-II-Studie zur Hyperthermie und dem Sarkom-spezifischen Chemotherapeutikum Trabectedin durchgeführt. In präklinischen Untersuchungen wurde zuvor festgestellt, dass die Wirksamkeit von Trabectedin bei Vorliegen eines bestimmten Defekts in der DNA-Reparatur bedeutend höher ist. Durch die regionale Hyperthermie kann dieser Defekt gezielt im Tumorgewebe erzeugt und eine zielgerichtete Therapie ermöglicht werden. Die Ergebnisse der klinischen Studie werden mit Spannung erwartet. Außerdem ist der baldi-

ge Start einer Phase-I-Studie mit thermosensitiven Liposomen (TSL) in Kombination mit Hyperthermie bei Weichgewebssarkomen geplant. Diese Technik ermöglicht es, in Nanocarrier eingekapselte Chemotherapeutika durch Wärme gezielt im Tumorgewebe freizusetzen, um eine höhere lokale Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion systemischer Nebenwirkungen zu erreichen. In Kooperation mit der Tierklinik der LMU München wurden so bereits an Weichgewebssarkom erkrankte Hauskatzen erfolgreich behandelt. Hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit gegenüber den üblichen Chemotherapeutika.

Tumoren im Beckenbereich

Durch den Einsatz der Hyperthermie kann die Sensibilität des Tumorgewebes auch gegenüber einer Strahlentherapie gesteigert werden. Gerade nach Vorbestrahlung, wenn zur Vermeidung von Normalgewebstoxizität nur eine reduzierte Strahlendosis möglich ist, ist eine Effektivitätssteigerung durch die Hyperthermie höchst relevant. In einer multizentrischen Studie aus den Niederlanden wurden lokal fortgeschrittene Tumoren im Bereich des Beckens (Zervix-, Rektum- und Harnblasenkarzinom) untersucht, da hier trotz Strahlentherapie hohe Lokalrezidivraten zu einer ungünstigen Prognose führen. Durch Hinzunahme einer regionalen Tiefenhyperthermie konnten die Komplettremissionen entitätsübergreifend von 39 auf 55 % gesteigert werden.

Besonders beim Zervixkarzinom ergaben sich eindrückliche Ergebnisse, welche zu einem signifikanten Überlebensvorteil nach 12-jähriger Nachbeobachtung führten. Zwar ist die Erkrankung in entwickelten Ländern durch die flächendeckende HPV-Impfung selten geworden, stellt aber weltweit immer noch die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau dar. Die Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung kann beim Zervixkarzinom als Therapieoption bei Kontraindikationen gegen eine Platin-Chemotherapie oder bei inadäquater möglicher Strahlendosis erwogen werden.

Für die Therapie des lokal fortgeschrittenen und rezidivierten Rektumkarzinoms hat sich die regionale Hyperthermie ebenfalls als förderlich erwiesen. Im vergangenen Jahr wurden zwei deutsche Phase-II-Studien publiziert, die mit der Kombination aus präoperativer Radiochemotherapie und regionaler Tiefenhyperthermie gute Therapieergebnisse ohne Verstärkung der unerwünschten Nebenwirkungen erzielten. Patienten, bei denen höhere Temperaturen im Tumor erreicht wurden, wiesen stärkere Tumorrückgänge auf. Beim lokal rezidivierten und vorbestrahlten Rektumkarzinom könnte die Hinzunahme der Hyperthermie zur maximalen Tumorrückbildung und Ermöglichung einer erneuten Resektion im Gesunden sogar einen neuen Therapiestandard darstellen. Aber auch bei erstmalig aufgetretenen lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen wird die Hyperthermie angesichts der aktuellen Diskussion um die Vermeidung einer Operation bei Erreichen einer Komplettremission zunehmend in den Vordergrund rücken. Das Analkarzinom stellt eine weitere Tumorentität mit überzeugenden klinischen Daten von Hyperthermie in Kombination mit Radiochemotherapie dar. Hierzu wird aktuell eine Phase-II-Studie unter der Federführung der Universität Erlangen durchgeführt.

Eine besondere Beachtung verdient eine Phase-II-Studie an der Uniklinik in Düsseldorf, die den Effekt der Hyperthermie bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierten extragonadalen Keimzelltumoren untersuchte. Hier führte die Hinzuname der Hyperthermie zur Standardchemotherapie bestehend aus Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid zu einer sehr guten Langzeitprognose.

Oberflächliche Tumoren

In einer großen multizentrischen Studie wurden oberflächliche Tumoren (neben Mammakarzinomen auch maligne Melanome und Kopf-Hals-Tumoren) mit Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie behandelt. Bei allen Tumorentitäten konnte das Therapieansprechen verbessert werden. Besonders deutlich haben vorbestrahlte Rezidive profitiert. Zum rezidivierten oder metastasierten malignen Melanom wurde sogar eine Phase-III-Studie durchgeführt, in welcher die zweijährige lokale Kontrolle von 28 % durch Bestrahlung alleine auf 46 % durch die Kombination mit Hyperthermie verbessert wurde. Bei den genannten oberflächlichen Tumoren ohne Möglichkeit der Operation im Gesunden kann eine dosisreduzierte Bestrahlung mit Hyperthermie als Radiosensitizer diskutiert werden. Die Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen für diese Patienten kann in Einzelfällen durch Aufnahme in eine Fallserie vereinfacht werden.

Fazit

Die regionale Hyperthermie ist eine nebenwirkungsarme und effektive Methode, um die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie durch gezielte Überwärmung zu steigern. Bei Weichgewebssarkomen ist die Hyperthermie Teil der multimodalen Standardtherapie geworden. Auch bei anderen Beckentumoren, insbesondere dem Zervix- und Rektumkarzinom, und bei oberflächlichen Tumoren können mittels Hyperthermie in Kombination mit Bestrahlung +/- Chemotherapie die Ansprechraten verbessert werden. Gerade bei Vorbestrahlung bietet die Effektivitätssteigerung durch Hyperthermie einen relevanten Therapieansatz. Da Weichgewebssarkome als wenig immunogen gelten, könnte die Kombination von immunstimulierender Hyperthermie und Immuntherapie einen vielversprechenden Therapieansatz in der nahen Zukunft bieten („Make cold tumors hot"). Die therapeutischen Möglichkeiten der regionalen Hyperthermie sind noch lange nicht ausgeschöpft. Mit Weiterentwicklung der radiativen Geräte und Optimierung der Temperaturüberwachung wird es in Zukunft möglich sein, noch gezielter thermische Dosis einzusetzen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Lars H. Lindner**
Leitung der Abteilung für Hyperthermie
Vorstand Zentrum für Knochen- und Weichteiltumoren (SarKUM)
Dr. med. Anton Burkhard-Meier
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München
Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
www.lmu-klinikum.de

■ **Weitere Informationen**
https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/hyperthermie-behandlung.html
https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iah.html
http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/de/klinik/hyperthermie-start/index.html

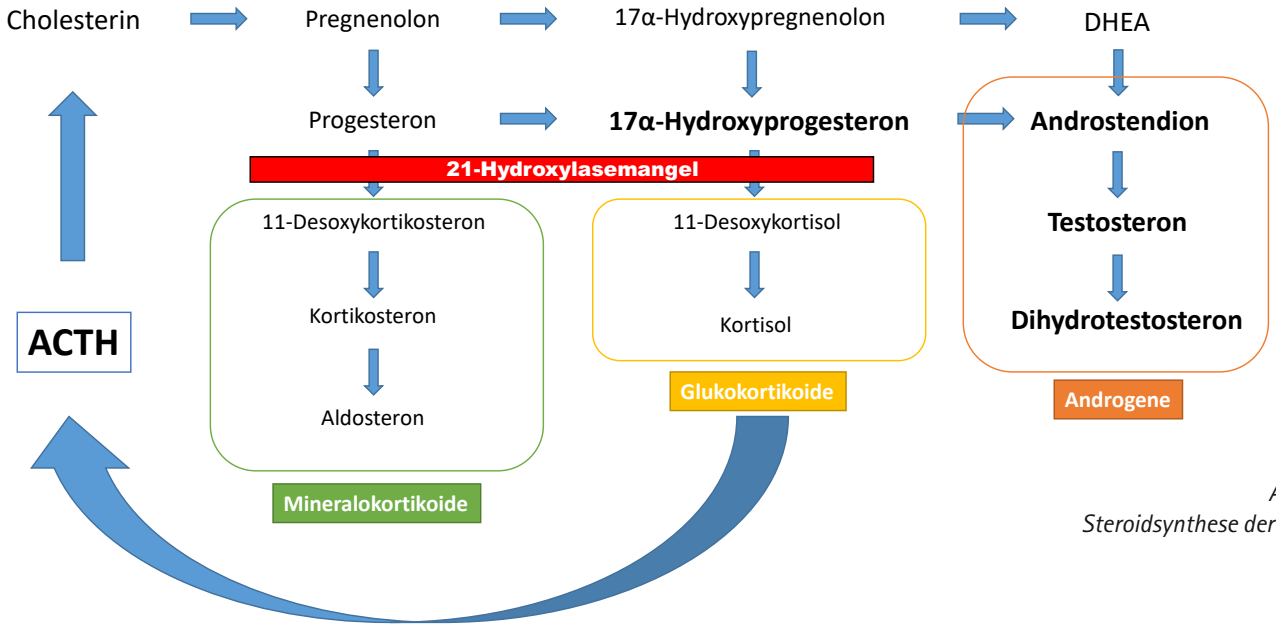


Abbildung 1:
Steroidsynthese der Nebenniere

Das Adrenogenitale Syndrom

Dem Adrenogenitalen Syndrom (zusammengesetzt aus dem griechischen „Adreno" (Nebenniere) und dem lateinischen „Genitale") liegt eine genetisch disponierte Störung der Hormonbildung der Nebennierenrinde zugrunde. Dabei handelt es sich um eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter Enzymdefekte der Steroidhormonsynthese der Nebenniere. Der 21-Hydroxylasemangel ist die häufigste Ursache des AGS und wird durch einen Defekt des CYP21A2 Gens verursacht. Die Erkrankung ist u. a. durch eine vorgeburtliche Vermännlichung des äußeren Genitales bei weiblichen Föten gekennzeichnet. Männliche Neugeborene sind zum Zeitpunkt der Geburt weitestgehend unauffällig. Der Mangel des Mineralocorticoids Aldosteron kann bei beiden Geschlechtern zu schweren Entgleisungen im Elektrolythaushalt führen. Durch das Neugeborenenscreening werden die meisten schweren Fälle frühzeitig diagnostiziert.

Priv.-Doz. Dr. med.
Clemens Kamrath

Einleitung

Unter dem Adrenogenitalen Syndrom wird eine Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten Enzymdefekten der Steroidhormonsynthese in der Nebennierenrinde zusammengefasst. Dabei kommt es in der Regel zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz mit Cortisolmangel und oftmals zu einer Variante der Geschlechtsentwicklung, meist durch eine erhöhte Produktion von Androgenen aus der Nebenniere, in selteneren Fällen aber auch durch eine gestörte Bildung von Sexualhormonen, wenn der Enzymdefekt auch die Keimdrüsen betrifft. Bei der Mehrzahl der Patienten mit AGS liegt ein 21-Hydroxylase-Mangel (95 %) vor. Mit ca. 4 – 5 % deutlich seltener findet man einen 11ß-Hydroxylase-Mangel, die anderen Störungen treten sehr selten auf. Der 21-Hydroxylasemangel wird durch einen Defekt des CYP21A2 Gens verursacht. Dies führt zu einer Einschränkung oder zum Verlust der Glucocorticoid- und der Mineralocorticoidsynthese (Abb. 1). Die Produktion der Nebennierenrindenhormone unterliegt einem endokrinen Regelkreis: Der niedrigere Cortisolspiegel führt dazu, dass in der Hypophyse vermehrt adrenocorticotropes Hormon (ACTH) ausgeschüttet wird, um die Nebenniere zur Cortisolproduktion anzuregen und so den Cortisolmangel zu kompensieren. Die dauerhafte Stimulation der Nebenniere durch ACTH wiederum führt zu einer Nebennierenhyperplasie, welche die Synthesekaskade der Nebennierenrindenhormone anregt und zu einer massiven Erhöhung von 17-Hydroxyprogesteron (17O-HP) vor dem Enzymblock führt. 17O-HP dient dann als Vorläufer für die Androgensynthese aus der Nebenniere, da diese von der 21-Hydroxylase unabhängig ist und daher unter dem Einfluss von ACTH stark ansteigt. Die Synthese des Mineralocorticoids Aldosteron ist durch den Enzymdefekt ebenfalls eingeschränkt.

Das AGS vom Typ des 21-Hydroxylasemangels wird in eine schwere, sog. klassische, und eine mildere, sog. nicht-klassische Form eingeteilt. Bei der klassischen Form kommt es durch den Block der Steroidhormonsynthese zu einer deutlich vermehrten Androgenproduktion. Dies führt bei weiblichen Feten schon intrauterin zu einer pränatalen Virilisierung des Genitales mit unterschiedlicher Ausprägung. Zusätzlich erfolgt je nach Beeinträchti-

gung der Mineralocorticoidbildung eine Einteilung in ein klassisches AGS mit Salzverlust und in ein einfach virilisierendes AGS, wobei bei etwas 3/4 der Fälle von klassischem AGS ein Salzverlust vorliegt. Die Häufigkeit der klassischen AGS-Form liegt in Mitteleuropa bei ca. 1:12.000-15.000, entsprechend einer Heterozygotenfrequenz für das Tragen einer schweren Mutation im CYP21A1 Gen von etwa 1:55-60.

Beim nicht-klassischen AGS, auch als „late-onset" Form benannt, besteht eine ausreichend hohe Restaktivität der 21-Hydroxylase zwischen 20 und 50 Prozent, was zu keinem klinisch manifesten Glucocorticoidmangel führt. Daher kommt es auch nicht zu einer pränatalen Virilisierung von weiblichen Feten. Der milde Enzymdefekt bleibt normalerweise bis in das frühe Schulalter asymptomatisch. Danach kann es zum Auftreten einer prämaturen Pubarche, Akne und Wachstumsbeschleunigung und Knochenalterakzeleration kommen. Das nicht-klassische AGS wird auch oft erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, wenn bei betroffenen Frauen eine Oligomenorrhoe, Hirsutismus und unerfüllter Kinderwunsch auftreten. Nicht immer ist eine Therapieindikation gegeben. Die nicht-klassische AGS Form ist weitaus häufiger als die klassische Form. Die Häufigkeit beträgt ca. 1:1000.

Klinik

Klassischer 21-Hydroxylasemangel

Die gesteigerte intrauterine Bildung adrenaler Androgene führt im ersten Trimenon zu einer Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane beim Mädchen. Die erhöhten Androgene bewirken bei weiblichen Feten intrauterin eine Verhinderung der Trennung von Harn- und Geschlechtstrakt. Durch die fehlende Trennung enden Harnröhre und Vagina in einem gemeinsamen Ausführungsgang, dem sog. Sinus urogenitalis. Ferner kommt es zu einer Fusion der Labien und im weiteren Verlauf bewirkt der Androgenexzess ein vermehrtes Klitoriswachstum. Die Bandbreite der Virilisierung des äußeren Genitales erstreckt sich von einer leichten Klitorishypertrophie bis hin zur kompletten Fusion der Labioskrotalfalten mit Ausbildung einer penisartigen Klitoris auf deren Glans die Urethra mündet. Zur Beschreibung der Genitalveränderungen dient die Klassifikation nach Prader:

Prader-Grad	Erscheinungsform
I	leichte Klitorishypertrophie
II	ausgeprägte Klitorishypertrophie (Phallus)
III	Aufhebung der Trennung von Vagina und Harnröhre
IV	Fusion der Labia majores, Hypospadie, Phallus nach perineal gebogen
V	Ausbildung einer penilen Harnröhre - Labiae majorae bilden ein Skrotum

Das innere Genitale ist immer unbeeinträchtigt. Männliche Neugeborene mit klassischem AGS bei 21-Hydroxylasemangel sind bei Geburt weitestgehend unauffällig. Sie weisen allenfalls ein hyperpigmentiertes und relativ großes äußeres Genitale auf.

Neugeborene mit klassischem AGS und Salzverlust fallen durch unspezifische Symptome wie Trinkschwäche, Erbrechen, Gewichtsabnahme und eine zunehmende Apathie auf. Es zeigt sich eine schwere Hyponatriämie, eine Hyperkaliämie und eine metabolische Azidose. Aufgrund des konsekutiven Wasserverlustes kommt es zur arteriellen Hypotonie. Auch über die Neonatalperiode hinaus sind Patienten mit salzverlierendem 21-Hydroxylasemangel lebenslang in Gefahr, bei unzureichender Therapie eine Salzverlustkrise zu erleiden. Des Weiteren sind die Patienten aufgrund der inadäquaten Glucocorticoidproduktion durch Addison-Krisen gefährdet. Zu den klinischen Symptomen zählen Müdigkeit, Apathie, verminderte Stresstoleranz, arterielle Hypotonie und vor allem in der Säuglings- und Kleinkindperiode Hypoglykämien.

Nicht-klassischer 21-Hydroxylasemangel („late-onset")

Der nicht-klassische 21-Hydroxylasemangel unterscheidet sich durch die fehlende pränatale Virilisierung von den klassischen Fällen. Die Einschränkung der Glucocorticoid- und Mineralocorticoidsynthese ist gering und hat keine klinische Relevanz. Ursächlich für den nicht-klassischen 21-Hydroxylasemangel ist ein milder Enzymdefekt, der klinisch in der Regel bis in das frühe Schulalter ohne Symptome bleibt. Bei Mädchen und Jungen sind die ersten klinischen Manifestationen eine prämature Pubarche, Akne und ein relativer Hochwuchs bei akzeleriertem Skelettalter. Da die klinische Ausprägung teilweise sehr subtil ist, wird die Diagnose auch nicht selten erst im Erwachsenenalter gestellt. Betroffene Frauen können eine Oligomenorrhoe sowie Zeichen eines Androgenexzesses wie Hirsutismus aufweisen (Abb. 2). Das nicht-klassische AGS sollte daher stets als Differentialdiagnose des Syndroms Polyzystischer Ovarien (PCOS) bedacht werden. Bei Männern verläuft die Erkrankung meist subklinisch.

Diagnose

Nach Einführung des flächendeckenden Neugeborenenscreenings werden betroffene Kinder mit klassischem 21-Hydroxylasemangel innerhalb der 1. Lebenswoche diagnostiziert. Im Screening wird die Konzentration von 17-OHP als Marker des 21-Hydroxylasemangel aus Trockenblut bestimmt.

Im Serum sind Konzentrationen von 17-OHP, Androstendion und 21-Desoxycortisol beim klassischen AGS massiv erhöht. Zur Aufdeckung des Mineralocorticoidmangels muss eine Kontrolle der Elektrolyte sowie der Reninkonzentration oder Reninaktivität erfolgen. Zur Diagnose eines nicht-klassischen 21-Hydroxylasemangels kann ein ACTH-Stimulationstest notwendig sein, da die basalen Nebennierensteroide häufig im Normbereich sind. Zur Diagnosebestätigung der klassischen als auch der nicht-klassischen Formen kann anschließend eine molekulargenetische Untersuchung des CYP21A1 Gens erfolgen.

Behandlung und Verlaufskontrollen

Ziele der AGS-Therapie sind die Vermeidung von lebensbedrohlichen Addison- und Salzverlustkrisen, sowie die Normalisierung der adrenalen Androgene. Dadurch soll eine frühzeitige Pubertätsentwicklung, eine Entwicklungsakzeleration mit frühzeitigem Verschluß der Epiphysenfugen und die Entwicklung eines Kleinwuchses im Erwachsenenalter verhindert werden. Entsprechend besteht die Therapie aus einer lebenslangen Medikation mit einem Glucocorticoid zur Suppression der Nebennierenstimulation und bei klassischem AGS mit Salzverlust auch mit einem Mineralocorticoid. Bei Kindern im Wachstum sollte als Glucocorticoid stets das natürliche Hydrocortison eingesetzt werden, da potentere synthetische Glucocorticoide zu einer Wachstumshemmung und vermehrten Nebenwirkungen führen können. Für Säuglinge gibt es ein zugelassenes Hydrocortison-Granulat (Alkindi®) in speziell niedrigen Dosierungen. Für ältere Kinder und Erwachsene wird eine andere Formulierung eingesetzt, die dem natürlichen circadianen Rhythmus folgt.

Aufgrund der circadianen Stimulation der Nebenniere beginnend in den frühen Morgenstunden gegen 4 Uhr und der kurzen Halbwertszeit vom Hydrocortison gelingt eine optimale Androgensuppression mit einer klassischen Hydrocortisontherapie nicht immer. Die Folge sind entweder ein vor allem morgendlicher Androgenexzess oder als Folge einer Erhöhung der Hydrocortisondosis ein Glucocorticoidexzess. Bei-

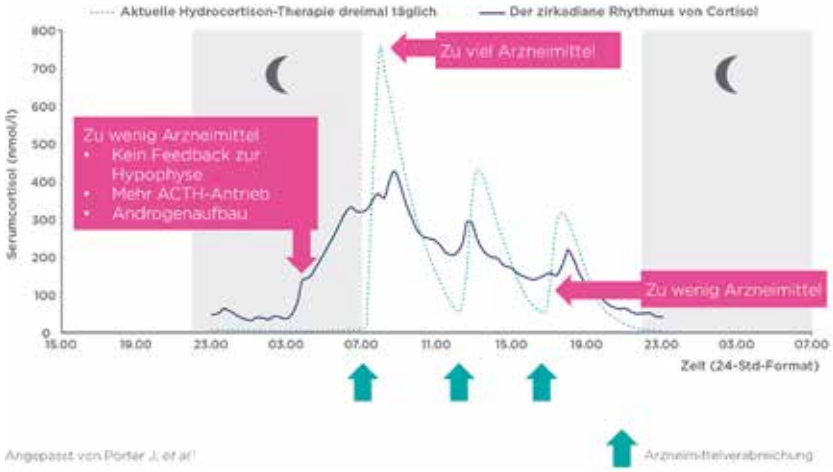


Abbildung 2:
Physiologische Auswirkungen

des führt zu einer Verringerung der Endgröße, ersteres durch die beschleunigte Knochenreifung mit vorzeitigem Epiphysenfugenschluss, letzteres durch den wachstumsinhibierenden Effekt von Glucocorticoiden. Daher liegt die Endgröße von Patienten mit klassischem AGS im Mittel ca. eine Standardabweichung unterhalb des mittleren Zielgrößenbereiches. Das Wachstum zeigt typischerweise ein verstärktes Wachstum in der Kindheit mit verringertem Wachstumsspurt in der Pubertät. Neuartige Hydrocortisonformulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung wie Efmody®, welche für AGS-Patienten ab 12 Jahren zugelassen sind, führen zu einer der circadianen Rhythmik angenäherten Wirkstofffreisetzung und können dadurch zu einer Verbesserung der Androgenkontrolle führen (Abb. 3).

Zur Therapiesteuerung sind sowohl klinische als auch laborchemische Parameter heranzuziehen. An klinischen Parametern sind Gewicht, Körperlänge, Wachstumsgeschwindigkeit, Blutdruck und Reifestatus nach der Tanner-Klassifikation notwendig. Durch eine Bestimmung des Skelettalters kann die langfristige Androgeneinwirkung abgeschätzt werden. Bei Jungen sollte ab dem Beginn der Pubertät eine regelmäßige Sonografie der Hoden erfolgen, um versprengtes Nebennierengewebe, sog. testikuläre adrenale Resttumore (TART) aufzuspüren, die sich tumorartig vergrößern und die Fertilität beeinträchtigen können. Zur laborchemischen Überprüfung der medikamentösen Einstellung kann man verschiedene Methoden und Parameter wie Bestimmung von Androgenen, vor allem Androstendion, Testosteron, 17-OHP (einzeln, als Tagesprofil via Trockenblutuntersuchung oder Speichel) heranziehen.

Die Dosierung der Mineralocorticoidsubstitution ist anhand des Blutdruckes, der Elektrolyte und der Plasmareninaktivität oder des direkten Renins zu steuern. Da alle Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel einen subklinischen Salzverlust haben, können auch solche ohne manifesten Salzverlust von einer Mineralocorticoidmedikation profitieren.

Prognose und Verlauf

Die Prognose des 21-Hydroxylasemangels ist heute bei adäquater Therapie gut. Allerdings gibt es nach wie vor eine erhöhte Mortalität, die meist durch eine Nebennierenkrise (Addisonkrise) bedingt ist. Besonders gefährdet sind Patienten mit Salzverlustform. Detaillierte Schulungen der Betroffenen im Umgang mit der Nebenniereninsuffizienz inkl. Verabreichung einer Hydrocortison-Notfallspritze sind daher dringend erforderlich. Betroffene müssen mit Notfallmedikamenten und Notfallausweisen versorgt werden.

Erwachsene Patienten mit klassischem AGS haben ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom. Hierzu zählt man die Symptomkombination aus Adipositas, Insulinresistenz und erhöhtem Blutdruck (Abb. 2). All diese Befunde sind unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Entsprechend sind kardiovaskuläre Ereignisse nach der Nebennierenkrise die häufigste Todesursache bei erwachsenen Patienten mit AGS.

Die Fertilität ist insbesondere beim klassischen 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust reduziert. Von Menstruationsunregelmäßigkeiten und Anovulationen sind 30 – 75 % der Frauen mit klassischem AGS betroffen. Bei Männern führt einerseits die adrenale Androgenbildung zur Hypogonadotropinämie, andererseits können ab der Pubertät bei ca. 30 – 70 % adrenale Resttumoren (TART) im Hoden nachgewiesen werden, die die Spermiogenese einschränken und bei ca. 70 % zur Oligo- oder Azoospermie führen können. Hormonell finden sich erhöhte FSH und erniedrigte Inhibin B Konzentrationen. Diese Tumoren entwickeln sich unabhängig von der Therapiekontrolle und können sich in einigen Fällen mit einer intensivierten Glucocorticoidtherapie zurückbilden. Wenn TART erkannt werden, sollte eine Spermien-Kryokonservierung angeboten werden, da das Risiko einer Progression zu einer irreversiblen Infertilität besteht.

Abbildung 3: Cirkadianer Rhythmus der Cortisolfreisetzung
Das Nachahmen des frühmorgendlichen Cortisolanstiegs ist für die Krankheitskontrolle relevant. Im Vergleich zur Standardtherapie bieten Hydrocortison-Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung einen physiologischen Cortisol-Ersatz über den gesamten Tag und in der Nacht.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Clemens Kamrath**
Oberarzt Kinderendokrinologie und -Diabetologie
Leitung Ambulanz für angeborene Stoffwechselerkrankungen
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Feulgenstr. 12, 35385 Gießen
www.ukgm.de

■ **Weitere Informationen**

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.
www.dgked.de

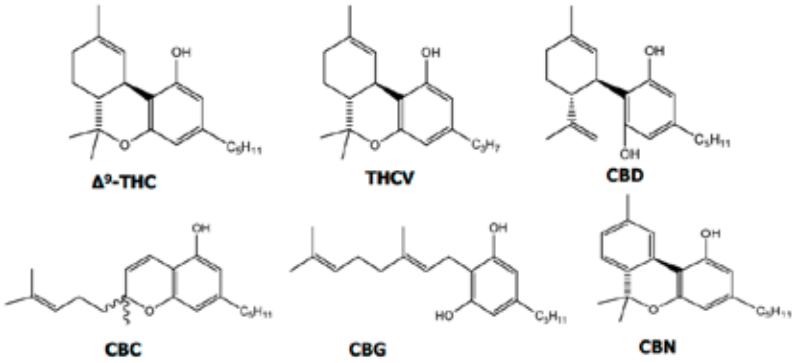
AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V.
www.ags-initiative.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
www.awmf.org

Adrenals.eu (europäische Plattform für Informationen und nützliche Produkte für Patienten mit Nebennierenerkrankungen)
www.adrenals.eu

Diurnal Europe B.V.
www.diurnal.com

Praxis der therapeutischen Verwendung cannabisbasierter Medikamente



Einleitung

2017 wurden die Möglichkeiten einer Therapie mit cannabisbasierten Medikamenten in Deutschland erheblich erweitert. Etwa 150 verschiedene Sorten an Medizinalcannabisblüten und etwa 60 Cannabisextrakte werden aktuell an Apotheken ausgeliefert.

Bis heute konnten über 100 unterschiedliche spezifische Inhaltsstoffe der Hanfpflanze (sog. Cannabinoide) identifiziert werden. Das Tetrahydrocannabinol (THC) zählt neben dem Cannabidiol (CBD) zu den bedeutendsten Inhaltsstoffen der Cannabispflanze.

Die therapeutischen Wirkungen THC-haltiger Cannabismedikamente sind mehrheitlich auf eine Aktivierung von Cannabinoid-Rezeptoren zurückzuführen. THC ist unter anderem für den cannabistypischen Rausch verantwortlich. Auch einige andere, nicht psychedelisch wirkende Cannabinoide, darunter vor allem CBD, verfügen über pharmakologische Eigenschaften, die zum Teil medizinisch genutzt werden können. Cannabisbasierte Medikamente werden in unterschiedlichen Formulierungen und Darreichungsformen angeboten und besitzen ein breites therapeutisches Potential. Sie gelten auch bei einer langzeitigen Therapie als gut verträglich. Cannabinoide zeichnen sich durch ihre schmerzlindernde, muskelrelaxierende, spastikmindernde und appetitsteigernde Wirkung aus. Die Pflanzenblüten werden in der Regel vaporisiert; Cannabis-Vollextrakte werden als Tropfen verordnet.

Die breiten Einsatzmöglichkeiten von medizinischem Cannabis erklären sich unter anderem aus der Modulation des Endocannabinoidsystems durch die Cannabinoide THC und CBD.

Das Endocannabinoidsystem des Körpers

Das Endocannabinoidsystem ist ein lokal und zeitlich begrenztes körpereigenes Kommunikationssystem [1].

Cannabinoid-1-Rezeptoren, deren Aktivierung für den cannabistypischen Rausch verantwortlich sind, finden sich vor allem im Zentralnervensystem, wurden in den vergangenen Jahrzehnten jedoch in nahezu allen Geweben und Organen des menschlichen Organismus entdeckt, was die vielfältigen Wirkungen cannabisbasierter Medikamente erklären kann.

Die wichtigsten Aufgaben des Endocannabinoidsystems sind:

- Entspannung (Verringerung von Schmerzen und Körpertemperatur, Entspannung der Muskulatur)
- Ausruhen (Reduzierung der Bewegungsaktivität, Förderung des Schlafes)
- Anpassen/Vergessen (Erholung von innerem und äußerem Stress, Reduzierung von Angst)
- Schützen (Reduzierung von Entzündungen und übermäßiger Aktivität der Nervenzellen)
- Essen (Steigerung des Hungergefühls, Nahrungs- und Energiespeicherung)

Cannabinoide der Hanfpflanze

Die charakteristischen Inhaltsstoffe der Cannabispflanze sind die sogenannten Cannabinoide. In einer einzigen Pflanze kommt nur eine begrenzte Zahl von Cannabinoiden vor, auch wenn bisher weltweit in verschiedenen Sorten insgesamt etwa 120 verschiedene Cannabinoide nachgewiesen wurden. Cannabinoide lassen sich nach ihrer chemischen Grundstruktur mehrheitlich zehn Typen zuordnen, darunter den Cannabigerol-Typ (CBG), den Cannabichromen-Typ (CBC), den Cannabidiol-Typ (CBD), den Delta-9-THC-Typ und den Cannabinol-Typ (CBN), um die fünf wichtigsten zu nennen. Allein 20 Cannabinoide zählen zum Delta-9-THC-Typ, darunter das trans-Isomer des phenolischen Delta-9-THC: das Dronabinol.

Rechtliche Grundlagen zur Verschreibung

Seit 2017 dürfen Ärzte eine Vielzahl THC-haltiger Medikamente verschreiben, darunter Cannabisblüten und daraus hergestellte THC-haltige Extrakte. Unter bestimmten Voraussetzungen müssen gesetzliche Krankenkassen die Kosten für die Therapie mit cannabisbasierten Medikamenten übernehmen, auch wenn diese nicht arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Den rechtlichen Rahmen für die Zulässigkeit der Verschreibung bildet § 13 des Betäubungsmittelgesetzes. Hingegen ist die Verpflichtung der gesetzlichen Krankenkassen zur Kostenübernahme in § 31 Abs. 6 Sozialgesetzbuch (SGB) V festgelegt.

§ 13 des Betäubungsmittelgesetzes besagt, dass Betäubungsmittel nur dann verschrieben werden dürfen, wenn ihre Anwendung im oder am menschlichen Körper begründet ist. Konkret heißt es dazu

Dr. med. Franjo Grotenhermen

im Gesetz: „Sie [die Verschreibung] ist insbesondere dann nicht begründet, wenn der beabsichtigte Zweck auf andere Weise erreicht werden kann". Eine mögliche Begründung kann ein deutlich günstigeres Risiko-Nutzen-Profil im Vergleich zu einem ebenfalls wirksamen Medikament darstellen wie z. B. Opiate in der Schmerztherapie oder Immunsuppressiva bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

Die Verschreibung von CBD fällt weder unter das Betäubungsmittelgesetz, noch unter die Regelungen zur Kostenübernahme im SGB V. Eine Behandlung mit dem Rezepturarzneimittel CBD muss daher von den Krankenkassen nicht übernommen werden.

Cannabisbasierte Medikamente

Zu den in Deutschland verfügbaren cannabisbasierten Medikamenten zählen isoliertes THC (Dronabinol), der synthetische THC-Abkömmling Nabilon (Canemes®) und der Cannabisextrakt Sativex®. Dronabinol ist in Deutschland seit 1998 verschreibungsfähig. Sativex® erhielt 2011 eine Zulassung für die Behandlung Erwachsener mit therapieresistenter Spastik bei Multipler Sklerose. Canemes® ist seit 2017 für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in Folge einer Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung arzneimittelrechtlich zugelassen. Der CBD-Extrakt Epidyolex® wurde 2019 in Deutschland zugelassen, gegenwärtig zur Behandlung epileptischer Anfälle aufgrund eines Lennox-Gastaut-Syndroms, eines Dravet-Syndroms und einer tuberösen Sklerose.

Darüber hinaus dürfen seit 2017 Cannabisblüten und daraus in der Apotheke hergestellte Extrakte rezeptiert werden. Mehr als 20 Unternehmen bieten cannabisbasierte Medikamente an, darunter auch etablierte pharmazeutische Unternehmen aus Deutschland (Stadapharm, Bionorica, Neuraxpharm)..

Cannabisblüten und Extrakte werden überwiegend aus dem Ausland importiert (Niederlande, Kanada, Portugal, Uruguay, Jamaika, Südafrika, Israel, etc.). Seit 2021 sind die ersten Cannabisblüten aus deutscher Produktion in Apotheken erhältlich. Die Pharmakokinetik unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Einnahmeform (siehe Tabelle 1).

Das therapeutische Potential von Cannabis und Cannabinoiden

Die wichtigsten Indikationen für THC-haltige Cannabismedikamente lassen sich in fünf Gruppen einteilen:

- Schmerzerkrankungen (z. B. neuropathische Schmerzen und Migräne)
- neurologische Erkrankungen (Tourette-Syndrom und Spastik aufgrund von Multipler Sklerose)
- chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Morbus Crohn und rheumatoide Arthritis
- psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depressionen, posttraumatische Belastungsstörung und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung)
- Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie

Cannabiszubereitungen üben eine Vielzahl therapeutischer Wirkungen aus: antispastische, analgetische, antiemetische, neuroprotektive und antiinflammatorische. Für einige Indikationen wären weitergehende Forschungsprojekte wünschenswert [2,3].

Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Wechselwirkungen

Akute unerwünschte Wirkungen betreffen vor allem die Psyche, die Kognition und die Psychomotorik sowie das Herzkreislaufsystem [4]. Die akuten psychischen Wirkungen von Cannabis werden im Allgemeinen als angenehm entspannend empfunden. Das gesteigerte Wohlbefinden kann bei einigen Patienten allerdings auch in eine Dysphorie und in Angstzustände umschlagen. Weitere mögliche Wirkungen von THC sind Sedierung, Schwindel und eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie der psychomotorischen Leistungsfähigkeit. (Eine Auslösung schizophrener Psychosen durch Cannabis wird kontrovers diskutiert.) Die Stärke von Entzugssymptomen entspricht denen nach Beendigung eines Nikotinkonsums oder nach dem Absetzen trizyklischer Antidepressiva.

Akute körperliche Nebenwirkungen von THC können sich in Tachykardien, arterieller Hypotension, Mundtrockenheit, reduziertem Tränenfluss und Steigerung des Appetits zeigen.

Gegenwärtig gilt eigentlich nur noch eine Allergie gegen Bestandteile der Cannabispflanze als absolute Kontraindikation.

Wechselwirkungen von Cannabinoiden mit anderen Medikamenten und Substanzen können entweder pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Natur sein [5]. Pharmakodynamische Wechselwirkungen basieren auf den pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen, wie beispielsweise die gegenseitige Verstärkung der Schmerzlinderung durch THC und Opioide oder der Sedierung durch Benzodiazepine.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen beruhen dagegen auf Veränderungen der Absorption, der Verteilung, des Stoffwechsels und der Ausscheidung von Arzneimitteln.

Therapie mit THC-haltigen Medikamenten

Grundsätzlich empfiehlt sich ein schrittweises Vorgehen. Nach Prüfung der medizinischen und rechtlichen Voraussetzungen stellt sich die Frage, wie im Einzelfall die individuelle Behandlung erfolgen soll. Dabei gilt grundsätzlich die Maxime: „Start low, go slow". Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden, wird stets mit einer geringen

Parameter	Inhalative Einnahme (Rauchen, Verdampfen)	Orale Einnahme (isoliertes THC/Dronabinol, THC-haltige Extrakte)
Wirkungseintritt	innerhalb von Sekunden und Minuten	nach 30-90 Minuten
Maximale Wirkung	nach etwa 20 Minuten	nach 2 bis 4 Stunden
Dauer der Wirkung	2-3 Stunden, je nach gemessenem Parameter auch länger	4-8 Stunden, je nach gemessenem Parameter und Dosis auch länger
Maximale Konzentration im Blutserum	1-15 ng/ml	50-300 ng/ml
Zeitpunkt der maximalen Blutserumkonzentration	eine bis mehrere Stunden	3-8 Minuten
Bioverfügbarkeit	15-35 %	4-12 %
First-Pass-Effekt in der Leber	nein	ja
Bildung von 11-Hydroxy-THC	gering	etwa so hohe Konzentrationen im Blutserum wie THC

Tabelle 1: Charakteristika der Pharmakokinetik von THC in Abhängigkeit von der Applikation (inhalativ versus oral).

Wirkstoff-Dosis begonnen und nachfolgend langsam gesteigert.

Blüten werden in der Regel vaporisiert.

Cannabis-Vollextrakte können auf einen Löffel oder ein Stück Zucker getropft und eingenommen werden. Zur exakten Dosierung sollte eine 1ml-Dosierpipette (Graduierung 0,05 ml) genutzt werden. Empfehlung: Einnahme THC-dominanter Vollextrakte am Abend beginnen. Bei empfindlichen Patienten empfiehlt es sich die Dosis nur alle 2–3 Tage zu erhöhen oder mit einer geringeren Menge zu steigern (Tabelle 2 und 3).

Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen

Eine Verschreibung auf einem Privatrezept ist jederzeit möglich, wenn die Voraussetzungen des § 13 Betäubungsmittelgesetz erfüllt sind.

Die Verschreibungshöchstmenge für reines Dronabinol/THC beträgt 500 mg, für Dronabinol in Cannabisextrakten 1000 mg und für Cannabisblüten 100 g. Wird die Verschreibungshöchstmenge innerhalb von 30 Tagen überschritten, muss dies mit einem A auf dem BtM-Rezept gekennzeichnet werden.

Im Allgemeinen stellt der Patient einen Kostenübernahmeantrag bei seiner Krankenkasse und erhält einen Fragebogen, der vom Arzt ausgefüllt werden muss.

Es müssen nach § 31 Abs. 6 SGB V drei Voraussetzungen für eine Genehmigung der Kostenübernahme erfüllt sein:

1. Es muss eine schwerwiegende Erkrankung vorliegen.
2. Eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung steht entweder nicht zur Verfügung oder kann „im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des Arztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustands des Versicherten nicht zur Anwendung kommen".
3. Es besteht eine „nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome".

Es wird von der Krankenkasse erwartet, dass Daten aus der klinischen Forschung zeigen, dass eine solche Therapie im Einzelfall erfolgreich sein kann.

Die Entscheidung durch die Krankenkasse muss innerhalb von 3 Wochen nach Antragseingang erfolgen, wenn die Kasse einen Gutachter einschaltet, innerhalb von 5 Wochen. Im Regelfall wird der Medizinische Dienst eingeschaltet. Bei geplanter Verordnung im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung muss die Entscheidung innerhalb von 3 Tagen nach Antragseingang gefällt werden. Auch wenn ein Patient ein cannabisbasiertes Medikament während eines stationären Aufenthalts erhalten hat, muss die Krankenkasse innerhalb von 3 Tagen über einen Kostenübernahmeantrag durch den weiterbehandelnden niedergelassenen Arzt entscheiden.

- hoher THC-Gehalt (> 10 %): 25–50 mg
- niedriger THC-Gehalt (< 10 %): 100 mg

		mg Blüten bei hoher THC-Dosis > 10 %						
		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Wirkdauer 2–3 h	☼					25	25	25
					25	25	25	25
				25	25	25	25	25
			25	25	25	25	25	50
	☾	25	25	25	25	25	50	50
mg Blüten	∑	25*	50	75	100	125	150	175

*Tabelle 2: Exemplarisches Dosierschema für die Therapie mit Cannabisblüten *Bei empfindlichen Patienten kann die Therapie auch mit einer Dosis von 10 mg begonnen werden.*

- 2 × tägliche Einnahme (morgens und abends)
- Wirkdauer 4–8 h
- 0,25 ml Schritte (2,5 mg THC:2,5 mg CBD)
- alle zwei Tage Aufdosierung

	ml Cannabisextrakt THC 10/CBD 10						
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
☼			0,25	0,25	0,25	0,25	0,50
☾	0,25	0,25	0,25	0,25	0,50	0,50	0,50
mg THC	2,5	2,5	5,0	5,0	7,5	7,5	10,0
mg CBD	2,5	2,5	5,0	5,0	7,5	7,5	10,0

Tabelle 3: Exemplarisches Dosierschema für die Therapie mit Cannabis-Vollextrakt THC 10/CBD 10

Gegen eine Ablehnung der Kostenübernahme kann Widerspruch eingelegt werden. Die Krankenkassen haben hier keine gesetzlich vorgeschriebene Frist zur Bearbeitung des Widerspruchs. Daher ist es sinnvoll, parallel zum Widerspruch Klage beim Sozialgericht gegen die Kostenablehnung einzureichen und dies auch der Krankenkasse mitzuteilen.

Fazit

Medizinisches Cannabis wird bei unterschiedlichen Erkrankungen erfolgreich therapeutisch eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar gering. Die breiten Einsatzmöglichkeiten erklären sich aus der Modulation des Endocannabinoidsystems durch die Cannabinoide THC und CBD. Jeder niedergelassene Arzt in Deutschland darf eine solche Therapie durchführen. Sie ist unter Beachtung einiger Prinzipien einfach durchzuführen.

Literatur

[1] Lutz B. Das Endocannabinoid System. In: Müller-Vahl K, Grotenhermen F, Hrsg. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2019; 61-74.

[2] Grotenhermen F. Die Heilkraft von CBD und Cannabis. Hamburg: Rowohlt-Verlag, 2020.

[3] Müller-Vahl K. Indikationen für Cannabis und Cannabinoide. In: Müller-Vahl K, Grotenhermen F, Hrsg. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2019; 129-164.

[4] Müller-Vahl K. Nebenwirkungen und Kontraindikationen. In: Müller-Vahl K, Grotenhermen F, Hrsg. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2019; 107-119.

[5] Grotenhermen F. Wechselwirkungen. In: Müller-Vahl K, Grotenhermen F, Hrsg. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2019; 120-126.

Informationen

■ **Dr. med. Franjo Grotenhermen**
Chief Medical Advisor Telaleaf Health
Zentrum für Cannabismedizin
Bahnhofsallee 9
32839 Steinheim
praxis@dr-grotenhermen.de

■ **Weitere Informationen**

www.bfarm.de
www.cannabis-med.org
www.arbeitsgemeinschaftcannabis-medizin.de
https://zentrum-cannabis-medizin.de
www.telaleaf.com
www.canna.stada

Typ-1-Diabetes

Neue Therapieansätze und Behandlungsperspektiven

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Erkrankung ist durch die autoimmun-bedingte Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas gekennzeichnet. Weltweit wird eine zunehmende Inzidenz beobachtet. Ursächlich für den Typ-1-Diabetes ist eine fehlerhafte Immunreaktion. Neue immunmodulierende Wirkstoffe könnten in naher Zukunft bereits im Frühstadium der Autoimmunerkrankung eingesetzt werden.

PD Dr. med.
Katharina Warncke

Prof. Dr. med.
Anette-Gabriele Ziegler

Das Gesamt-Lebenszeitrisiko an Typ-1-Diabetes zu erkranken, ist je nach geografischer Region unterschiedlich und liegt bei etwa einem von 250 Menschen. Die Stoffwechselerkrankung macht sich in der Regel mit Polyurie, Polydipsie, Leistungsschwäche und Gewichtsverlust bemerkbar. Bei 20 – 30 % der Patienten geht die Erkrankung mit einer diabetischen Ketoazidose einher, die unter Umständen lebensbedrohlich sein kann. Zu Beginn der Pandemie waren sogar > 40% der Kinder und Jugendlichen, die neu an Typ-1-Diabetes erkrankten, von einer Ketoazidose betroffen [1]. Mit bevölkerungsweiten Screening-Projekten kann der Typ-1-Diabetes heute in einem sehr frühen Stadium erkannt werden. Der Typ-1-Diabetes ist als Autoimmunerkrankung vom Typ-2-Diabetes abzugrenzen, der in erster Linie ältere Patienten betrifft und bei dem neben genetischen Faktoren Aspekte wie Übergewicht, Fehlernährung und Bewegungsmangel eine ursächliche Rolle spielen (siehe Tabelle).

Behandlung von Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes ist eine chronische Erkrankung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt. Der Typ-1-Diabetes kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, beginnt aber häufig im Kindes- und Jugendalter. Aktuell ist Insulin die einzig zugelassene Therapie. Insulin kann mit Spritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen appliziert werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend technische Neuerungen entwickelt, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern und die Therapie für die Betroffenen zu vereinfachen.

Die für viele Kinder praktikabelste Therapie stellt aktuell die Insulinpumpentherapie dar („continuous subcutanueous insulin infusion"[CSII]). Durch die in stündlichen Intervallen programmierbare Basalrate kann die physiologische Insulinsekretion besser imitiert und somit die basale Insulinversorgung optimiert werden. Bei der Nahrungsaufnahme kann das Insulin für die zugeführten Kohlenhydrate per Knopfdruck über die Insulinpumpe abgegeben werden.

Neben der seit Jahrzehnten etablierten kapillären Blutzuckermessung werden in den letzten Jahren zunehmend Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung eingesetzt. Bei diesen wird im Abstand von wenigen Minuten mittels eines subkutanen Sensors die Glukose im Interstitium bestimmt und dann auf ein Lesegerät oder Smartphone gesendet. Hierdurch lassen sich Verlaufsentwicklungen des Blutzuckers darstellen, indem diese Systeme die Zeiten anzeigen, in denen die Glukosewerte zu hoch, zu niedrig oder im Zielbereich („Time in Range": 70-180 mg/dl) liegen. Außerdem kann der Patient durch Alarmmeldungen früh auf beginnende Hypo- oder Hyperglykämien reagieren. Inzwischen sind Geräte mit einer automatischen Abschaltung der Insulinzufuhr bei (drohender) Unterzuckerung verfügbar, aber auch Systeme mit sogenannter „automated insulin delivery", bei denen die Insulinzufuhr bei erhöhten Blutzuckerwerten gesteigert und bei niedrigen Blutzuckerwerten reduziert wird. Trotz

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Betroffene in Deutschland (alle Altersgruppen)	Ca. 360 000	Ca. 8 Millionen
Betroffene in Deutschland (unter 20 Jahre)	Ca. 32.500	Ca. 400
% aller Fälle bei jungen Menschen	Ca. 90 %	in den meisten Ländern < 10%
Klinische Präsentation	akut	Oft schleichend
Genetische Grundlagen	polygen	polygen
Autoimmunität	ja	nein
Elternteil mit Diabetes	2 – 4 %	80 %
Übergewicht/Adipositas	Nicht vermehrt, entsprechend der Allgemeinbevölkerung	Erhöhte Frequenz von Übergewicht/Adipositas
Therapie	Insulin	Diät, orale Antidiabetika, Insulin

Tabelle: Charakteristika des Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes (adaptiert nach [2])

stetiger Verbesserung der Insulintherapie gelingt es häufig nicht, die Blutzuckerwerte permanent in einem akzeptablen Bereich zu halten. Der Typ-1-Diabetes und das erforderliche Therapiemanagement stellen für viele betroffene Patienten und deren Familien eine Herausforderung dar. Ein großer Anteil der Menschen mit Typ-1-Diabetes erreicht nicht die angestrebten Ziele bei der Blutzuckereinstellung und Stoffwechselkontrolle und leidet in der Folge unter kurz- und langfristigen Komplikationen einhergehend mit einer eingeschränkten Lebensqualität. Neue immunmodulierende Therapien zielen darauf ab, die eigene Insulinsekretion zu verbessern, die Stoffwechsellage zu stabilisieren und Langzeitfolgen zu verhindern.

Früherkennung des Typ-1-Diabetes

Ursächlich für den Typ-1-Diabetes ist eine fehlerhafte Immunreaktion. Die Erkrankung entwickelt sich vor allem bei Kindern, bei denen eine Prädisposition für Autoimmunerkrankungen vorliegt. Diese lässt sich bereits bei Geburt anhand von Risikogenen feststellen. Die Global Platform fort he Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) bietet Neugeborenen in fünf europäischen Ländern ein Risikoscreening an, um eine disponierte Autoimmunität frühzeitig zu diagnostizieren [3]. Bereits Jahre vor Manifestation der Erkrankung können Autoantikörper im peripheren Blut nachgewiesen werden. Dabei ist das Stadium 1 der Erkrankung durch zwei oder mehr Autoantikörper und eine Normoglykämie charakterisiert, das Stadium 2 durch zwei oder mehr Autoantikörper und eine Dysglykämie. Klinische Symptome zeigen sich in der Regel erst im Stadium 3. Ein bevölkerungsweites Screening [4] zielt darauf ab, Kinder in einem noch asymptomatischen Stadium der Erkrankung zu identifizieren, um die Progression vom asymptomatischen in ein symptomatisches Stadium zu verhindern (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Pathogenenese des Typ-1-Diabetes; adaptiert nach Eisenbarth et al. 1984

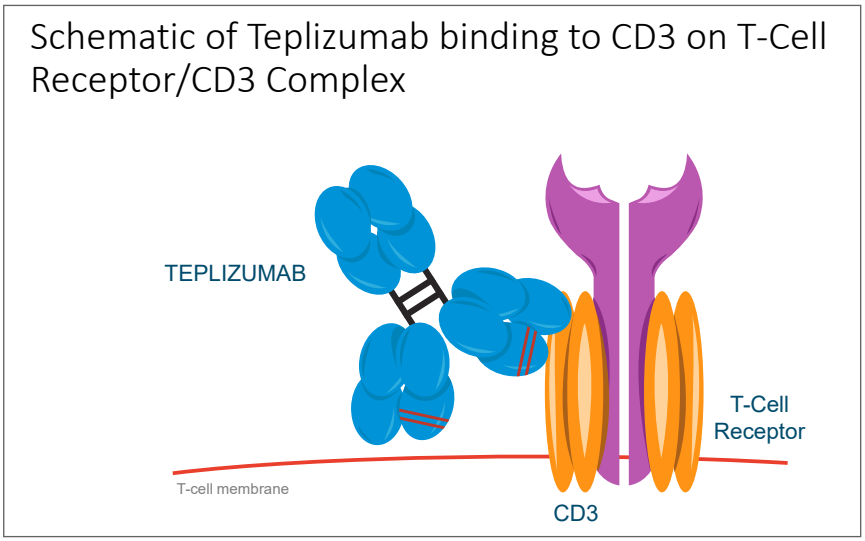


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Teplizumab

Krankheitsmodifizierende Therapieansätze

Ein wichtiges Ziel der Typ-1-Diabetes-Forschung ist die Entwicklung von immunmodulierenden Medikamenten, die das Fortschreiten zur insulinpflichtigen, symptomatischen Erkrankung verhindern und/oder die Stoffwechsellage bei bereits symptomatischer Erkrankung verbessern. Bisherige Therapien haben sich vorrangig auf Antigen-spezifische Behandlungen und ß-Zell-Protektion konzentriert. Trotz jahrzehntelanger Bemühungen haben sich diese Therapien als nicht geeignet erwiesen, den Ausbruch der Erkrankung zu verzögern oder zu verhindern [5]. In den letzten Jahren rückten zunehmend immunmodulatorische Wirkstoffe für die Behandlung der Frühstadien des Typ-1-Diabetes in den wissenschaftlichen und therapeutischen Fokus. Ein Benefit einer Behandlung mit dem Antikörper „Teplizumab" konnte bereits in Studien gezeigt werden [6].

Teplizumab

Teplizumab [hOKT3γ1(Ala-Ala)] ist ein humanisierter monoklonaler anti-CD3-Antikörper. Dieser Antikörper wurde dahingehend verändert, dass Fc-Rezeptoren an antigenpräsentierenden Zellen (APCs) nicht oder nur minimal binden. Daraus resultiert eine verminderte Signalübertragung zwischen APCs und CD3+ T-Lymphozyten und CD3 wird vermehrt internalisiert. Die Anwendung von Teplizumab führt zu keiner T-Zell-Depletion. Es kommt zu einer signifikanten Verringerung zirkulierender T-Lymphozyten, die je nach Antikörperdosis und Behandlungsdauer einige Wochen anhält (siehe Abbildung 2). Unterschiedliche Studien untersuchten die Wirksamkeit von Anti-CD3-Antikörpern nach klinischer Manifestation eines Typ-1-Diabetes bei jungen Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren (Stadium 3). Primäre Endpunkte dieser Studien waren der Erhalt der Betazellrestfunktion, die erforderliche Insulindosis zum Erreichen einer adäquaten Stoffwechseleinstellung, der HbA1c, und zum Teil kombinierte Endpunkte aus den genannten Parametern. Eine aktuelle Phase-III-Studie in den USA und in Europa bei Patienten mit neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes (Stadium 3) hat im Herbst 2021 die Rekrutierung abgeschlossen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03875729). Die endgültigen Ergebnisse werden im Jahr 2023 erwartet. Die bisher abgeschlossenen Studien haben die Wirksamkeit von Teplizumab im Vergleich zu unbehandelten Patienten belegt, wenn die gesamte Kohorte oder eine Untergruppe der Kohorte analysiert wurde.

Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Teplizumab bei Menschen mit einem Frühstadium des Typ-1-Diabetes geprüft: 76 Personen mit dem Nachweis von Typ-1-Diabetes assoziierten Autoantikörpern (Stadium 2) wurden in eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie eingeschlossen und mit intravenösem Teplizumab (n=44) oder Placebo (n=32) behandelt [6]. Hier profitierten die behandelten Pati-

enten gegenüber der Placebo-Gruppe. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines manifesten Typ-1-Diabetes bei den behandelten Teilnehmern lag bei 59,6 Monaten, im Vergleich zu 27,1 Monaten in der Placebo-Gruppe (Hazards Ratio, 0,46; P = .01). [6, 7]. Dies entspricht einer mittleren Verzögerung eines klinisch manifesten Diabetes von knapp drei Jahren.

Die Nebenwirkungen der Therapie waren insgesamt tolerabel. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren mild bis moderat und klangen ohne Intervention oder Dosisanpassung ab. Es zeigten sich bei ca. 80 % eine passagere Lymphopenie und etwa jeder dritte behandelte Patient zeigte Symptome einer Zytokinausschüttung (leichter bis moderater Hautausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber und eine vorübergehende Erhöhung der Leberwerte). Bei weniger als 10 % der EBV-seropositiven Patienten kam es zu einer klinisch blande verlaufenden EBV-Reaktivierung. Es gab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen oder maligne Erkrankungen. Das pharmazeutische Unternehmen Provention Bio, Inc., hat die Rechte an Teplizumab erworben und verfolgt die Zulassung für den Einsatz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2.

Anti-Thymozyten-Globulin

Mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) wird derzeit ein weiteres immunmodulierendes Medikament bei Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes (Stadium 3) im Rahmen von Studien eingesetzt. Eine im Rahmen des INNODIA Konsortiums (https://www.innodia.eu) durchgeführte Phase 2 Studie überprüft den Nutzen von ATG bei Patienten mit frisch manifestiertem, symptomatischem Typ-1-Diabetes. Dabei wird geprüft, ob eine geringe Dosis von ATG (2,5 mg/kg KG) einen Effekt auf die Restfunktion der Bauchspeicheldrüse, gemessen als c-Peptid-Antwort auf eine standardisierte Mahlzeit (mixed meal tolerance test) hat; zudem soll die minimale Dosis von ATG, die zu diesem Effekt führt, gefunden werden. Die Studie ist offen für Patienten im Alter von 5-25 Jahren, bei denen Typ-1-Diabetes 3-9 Wochen vor der ersten Gabe von ATG diagnostiziert wurde. Im Rahmen der Studie wird das Medikament (oder Placebo) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen intravenös verabreicht. Im Anschluss folgen insgesamt sechs Follow-up Termine über einen Zeitraum von einem Jahr, um den Effekt von ATG (bzw. Placebo) auf die Insulinrestsekretion zu beurteilen. ATG ist ein ist ein selektives Immunsuppressivum, das hauptsächlich auf T-Lymphozyten wirkt. Die Lymphozytendepletion ist wahrscheinlich der wichtigste Mechanismus der durch ATG induzierten Immunsuppression. ATG wird primär bei Organ- und Stammzelltransplantationen eingesetzt, in der Regel in einer deutlich höheren Dosis im Vergleich zum Einsatz beim Typ-1-Diabetes. Die Wirksamkeit von ATG beim Typ-1-Diabetes wird in drei klinischen Studien berichtet, in denen unterschiedliche Dosierungen untersucht wurden und in denen ATG sowohl als Monotherapie als auch in Kombinationstherapie eingesetzt wurde.

Fazit

Typ-1-Diabetes ist eine chronische, autoimmun bedingte Erkrankung, die einzig zugelassene Therapie stellt aktuell Insulin dar. Ein großer Anteil der Patienten erreicht die angestrebten Ziele der Stoffwechselkontrolle nicht und leidet an kurz- und langfristigen Komplikationen mit eingeschränkter Lebensqualität. Typ-1-Diabetes hat eine präsymptomatische Phase, die durch den Nachweis von Inselautoantikörpern gekennzeichnet ist. Eine Anti-CD3-Therapie mit Teplizumab kann den fortschreitenden Verlust der Betazellfunktion nach Manifestation verlangsamen. Kürzlich wurde der Effekt bei Kindern und Jugendlichen mit bereits symptomatischem Diabetes untersucht, die Ergebnisse stehen aktuell noch aus. Der Effekt von Anti-Thymozyten-Globulin bei Kindern und Jugendlichen mit neu manifestiertem Typ-1-Diabetes wird aktuell überprüft. Immunmodulierende Therapien sollen dazu beitragen, den symptomatischen Typ-1-Diabetes zu verzögern oder zu verhindern, oder die Stoffwechsellage und langfristige Prognose bei bereits manifestem Diabetes zu verbessern. Bevölkerungsweite Screening-Programme tragen dazu bei, Personen mit hohem Risiko für Typ-1-Diabetes zu identifizieren. Betroffene Patienten können durch Screening-Programme schon im präsymptomatischen Stadium der Erkrankung identifiziert werden und von neuen Therapieoptionen profitieren.

Referenzen

[1] Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, Holl RW. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):801-804. doi: 10.1001/jama.2020.13445. PMID: 32702751; PMCID: PMC7372511.

[2] Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018 Oct;19 Suppl 27(Suppl 27):7-19.

[3] Winkler C, Haupt F, Heigermoser M, Zapardiel-Gonzalo J, Ohli J, Faure T, Kalideri E, Hommel A, Delivani P, Berner R, Kordonouri O, Roloff F, von dem Berge T, Lange K, Oltarzewski M, Glab R, Szypowska A, Snape MD, Vatish M, Todd JA, Larsson HE, Ramelius A, Kördel JÅ, Casteels K, Paulus J, Ziegler AG, Bonifacio E; GPPAD Study Group. Identification of infants with increased type 1 diabetes genetic risk for enrollment into Primary Prevention Trials-GPPAD-02 study design and first results. Pediatr Diabetes. 2019 Sep;20(6):720-727.

[4] Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, Lang M, Laub O, Warncke K, Lange K, Assfalg R, Jolink M, Winkler C, Achenbach P; Fr1da Study Group. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA. 2020 Jan 28;323(4):339-351.

[5] Lord S, Greenbaum CJ. Disease modifying therapies in type 1 diabetes: Where have we been, and where are we going? Pharmacol Res. 2015 Aug;98:3-8.

[6] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):586]. N Engl J Med. 2019;381(7):603-613.

[7] Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med. 2021;13(583):eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980

Informationen

PD Dr. med. Katharina Warncke
Oberärztin Kinderendokrinologie/diabetologie Kinderklinik München Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, München Klinik Schwabing und Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München

Prof. Dr. med. Anette-Gabriele Ziegler
Direktorin Institut für Diabetesforschung Helmholtz Zentrum München und Forschergruppe Diabetes Technische Universität München Klinikum rechts der Isar und Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

www.tum.de
www.helmholtz-munich.de

Die nuklearmedizinische Gelenktherapie (Radiosynoviorthese)

Eine Lokalbehandlung bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen im Jahre 1895 und der ersten Erforschung des radioaktiven Zerfalls durch Antoine Henri Bequerel im Jahre 1896 sowie Marie und Pierre Curie 1897 hat die Anwendung verschiedenster Formen von Strahlung in der Medizin eine fundamentale Bedeutung in Diagnostik und Therapie erlangt. In der „klassischen" Radiologie mit konventionellen Röntgengeräten oder mit dem Computertomographen erfolgt die Untersuchung an Geräten, die per Knopfdruck an- oder ausgeschaltet werden. Im Gegensatz dazu werden dem Patienten in der nuklearmedizinischen Diagnostik kleinste Mengen radioaktiver Substanzen (Radiopharmaka) mit kurzen Halbwertszeiten appliziert. Diese reichern sich dann innerhalb von Minuten bis Stunden in den zu untersuchenden Organen an, so dass schließlich deren ausgesandte Strahlung zur Erzeugung diagnostischer Aufnahmen verwendet werden kann. Bei nuklearmedizinischen Therapieverfahren werden andere Radiopharmaka verwendet, deren Strahlung eine lokal hohe Strahlendosis im Gewebe deponiert, das auf diese Weise quasi „von innen bestrahlt" und dadurch inaktiviert oder abgetötet wird. Am bekanntesten ist hier sicher die Radioiodtherapie gut- und bösartiger Schilddrüsenerkrankungen, die bei bestimmten Krankheitsbildern eine gleichwertige Alternative zur Operation bietet. Mittlerweile haben aber auch zahlreiche andere nuklearmedizinischen Therapieverfahren gut- und bösartiger Erkrankungen Eingang in den medizinischen Alltag gefunden.

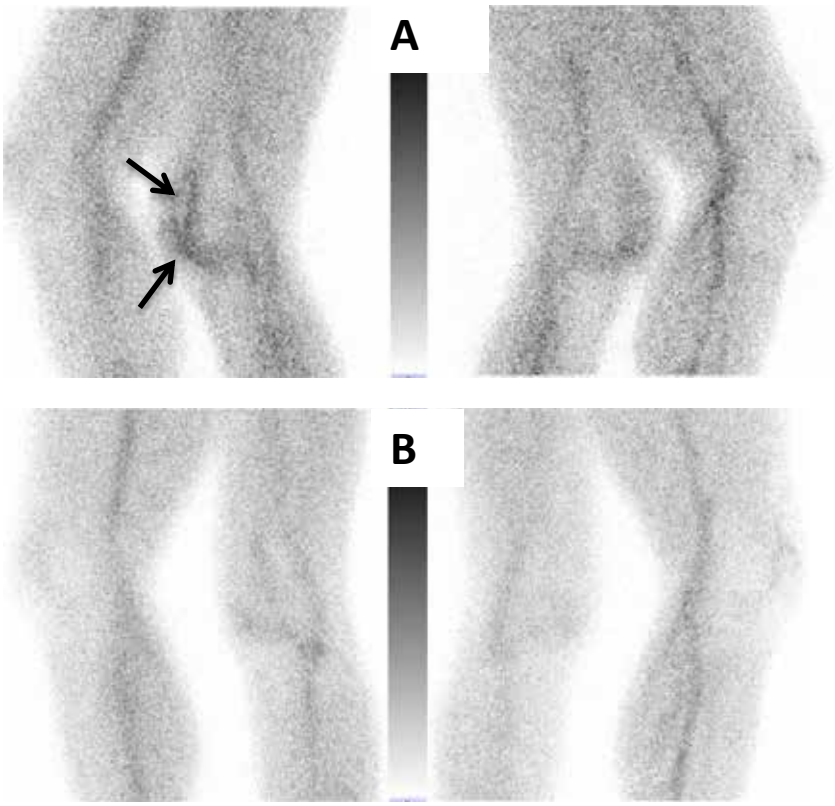


Abb. 1: Detailszintigramme der Kniegelenke von links und rechts in seitlicher Ansicht in der sog. „Blutpoolphase" einer Skelettszintigraphie. Die mit Pfeilen markierte, hakenförmige Mehranreicherung in der oberen Bildreihe zeigt die deutliche Mehrdurchblutung als Zeichen einer Schleimhautentzündung im linken Kniegelenk. Die untere Bildreihe zeigt etwa 7 Monate nach der RSO des linken Kniegelenks eine nur noch sehr diskrete entzündliche Aktivität. Der Patient war vollständig beschwerdefrei.

Grundlagen und Indikationen

Das nuklearmedizinische Verfahren der Radiosynoviorthese (RSO) ist eine therapeutische Alternative zur chirurgischen Synovektomie bei der Behandlung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. Die Methode wurde erstmals 1952 in Wien beschrieben [Fellinger K, Schmid J. Wiener Zeitschr Inn Med 1952; 33:351-363]. Der Ausdruck „Radio-synovi-orthese" bezeichnet dabei die Wiederherstellung (vom griechischen Wort Orthese) der entzündeten Synovialmembran (Gelenkschleimhaut) mittels radioaktiver Substanzen.

Die intraartikulär injizierten Radiopharmaka heften sich auf der Oberfläche der entzündeten Gelenkschleimhaut an; sie senden eine lokal wirksame (beta-)Strahlung hoher Energie und kurzer Reichweite aus, was schließlich zur Vernarbung und „Austrockung" der Schleimhaut und damit zu einer deutlichen Reduktion von Schmerzen und Ergußneigung führt. Die RSO ist mittlerweile die am häufigsten in Deutschland durchgeführte nuklearmedizinische Therapie [Freudenberg LS et al. Nuklearmedizin 2021; 60:224–232].

Eine RSO ist nur bei solchen Patienten indiziert, bei denen zumindest der überwiegende Teil der Beschwerden durch die Entzündung der Gelenkschleimhaut bedingt ist; diese Entzündung muss daher im Rahmen der Indikationsstellung vorher nachgewiesen werden, z. B. durch eine 3-Phasen-Skelettszintigraphie, eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch durch eine spezielle Ultraschallmethode, die sog. Doppler-Sonographie. Selbstverständlich können diese Verfahren auch nach der RSO zur Therapiekontrolle genutzt werden (Abbildung 1).

Die rheumatoide Arthritis ist die Hauptindikation zur Durchführung einer RSO, die insbesondere bei Patienten in frühen Krankheitsstadien die besten klinischen Ergebnisse zeigt [Kresnik E et al.

Prof. Dr. med.
Willm Uwe Kampen

Nucl Med Commun 2002; 23:683-688]. Da die grundsätzliche Wirkungsweise der RSO auf der „internen Bestrahlung" einer entzündeten Gelenkschleimhaut beruht, kann die Therapie prinzipiell auch bei anderen Formen von Gelenkentzündungen angewendet werden; allerdings bestehen in Deutschland eindeutige offizielle Zulassungen, neben der rheumatoiden Polyarthrits beispielsweise die Arthritis bei Schuppenflechte oder auch bei der Sponylitis ankylosans (früher: Morbus Bechterew) und der Bluterkrankheit. Die reine Arthrose eines Gelenkes ohne eine begleitende Schleimhautentzündung ist dagegen keine Indikation zur RSO. Bei jedem individuellen Patienten wird die Entscheidung zur Durchführung einer RSO interdisziplinär vom behandelnden Nuklearmediziner gemeinsam mit dem überweisenden Rheumatologen oder Orthopäden gestellt.

Ablauf der Therapie

Nach eingehender klinischer Untersuchung mit dem eindeutigen Nachweis einer Entzündung der Gelenkschleimhaut und nach ausführlicher Aufklärung des Patienten, kann ein verbindlicher Termin für die RSO vereinbart werden; die für die Behandlung notwendigen Radiopharmaka müssen dazu etwa eine Woche vorher bestellt werden.

Zur Radiosynoviorthese werden derzeit Yttrium-90-Citrat, Rhenium-186-Sulfid und Erbium-169-Citrat in Abhängigkeit vom jeweils therapierten Gelenk eingesetzt. Die bindende Zuordnung der drei Radionuklide zu den entsprechenden Gelenken resultiert aus dosimetrischen Abschätzungen der lokal absorbierten Strahlendosen. Sie sollen genügend hoch zum Erreichen des gewünschten Therapieeffektes sein, dürfen dagegen keine Schäden an den anderen am Gelenkaufbau beteiligten Geweben (Gelenkknorpel, gelenknaher Knochen, Sehnen, Bänder, etc.) hervorrufen. Das am stärksten strahlende Yttrium ist ausschließlich zur Behandlung von Kniegelenken zugelassen; Erbium wird zur RSO bei den kleinen Gelenken der Finger und Zehen verwendet und Rhenium kommt bei den mittelgroßen Gelenken (z. B. Schulter, Ellenbogen, Hüft- und Sprunggelenk) zur Anwendung. Darüber hinaus werden je nach Gelenkgröße unterschiedliche Dosierungen („Aktivitäten") verwendet. Alle hierbei zu beachtenden Vorschriften und Empfehlungen sind in nationalen und internationalen Leitlinien verankert [Gabriel M et al. Nuklearmedizin 2021; 60(2):78-89. Kampen WU et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49(2):681-708].

Die Gelenkpunktion erfolgt unter strikt aseptischen Bedingungen; eine vorherige oberflächliche Betäubung der Einstichstelle mittels Kältespray ist üblich. Weitere Maßnahmen sind in der Regel nicht erforderlich (Abbildung 2).

Um eine sicher intraartikuläre Injektion zu gewährleisten, werden alle Gelenke unter Durchleuchtung punktiert. Unmittelbar vor der Injektion des Radiotherapeutikums wird eine geringe Menge Kontrastmittel appliziert, um die Nadellage zu verifizieren (Abbildung 3).

Bei korrekter Nadellage wird die Kontrastmittelspritze gegen die Spritze mit Radionuklid ausgetauscht und daraufhin das Radiotherapeutikum injiziert. Unmittelbar nach der Injektion wird das Gelenk passiv bewegt, um eine möglichst homogene Nuklidverteilung im Gelenk zu erreichen. Danach erfolgt eine Ruhigstellung des behandelten Gelenkes für 48 Stunden mittels einer starren Schiene, damit ein Abstrom des Radiopharmakons aus dem Gelenk über Lymph- oder Blutgefäße möglichst minimiert wird. Die erfolgreiche Applikation kann bei Yttrium-90 und Rhenium-186 durch eine Verteilungsszintigraphie verifiziert werden (Abbildung 4); aus physikalischen Gründen (ausgesandte Strahlung mit zu geringer Energie) ist dies bei Erbium-169 nicht möglich.

Kontraindikationen, Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen

Wie bei jeder Form der medizinischen Strahlenanwendung, so ist auch die RSO bei Schwangeren und bei stillenden Müttern streng kontraindiziert. Auch bei einer Infektion der Haut im Bereich der Einstichstelle ist wegen des Risikos einer Keimverschleppung durch die Injektion eine RSO nicht möglich. Eine bereits bestehende Gelenkinfektion, ein frisch postoperativer Zustand des zu behandelnden Gelenkes (mit noch nicht verheilten OP-Narben) und eine rupturierte, mit dem Gelenk kommunizierende Zyste (z. B. eine rupturierte Bakerzyste in der Kniekehle) stellen weitere Kontraindikationen dar.

Ansonsten ist die Radiosynoviorthese bei sachgerechter Durchführung eine insgesamt sehr gut verträgliche Therapie. Eine mögliche und stets selbstlimitierende, strahlungsbedingte Verstärkung der entzündlichen Beschwerden wird bei den größeren Gelenken durch eine begleitende Injektion eines kristallinen Cortisonpräparates unmittelbar nach der Gabe des Radiopharmakons zumeist effektiv verhindert. Allergische Reaktionen auf das Radionuklid sind nicht bekannt; gelegentlich zeigen die Patienten eine geringgradige und vorübergehende „flush-Symptomatik" mit Hitzegefühl und gerötetem Kopf als Reaktion auf das injizierte Cortison.

Bei Patienten mit ausgepägten degenerativen Veränderungen des betreffenden Gelenkes sollte die Indikation zur RSO besonders streng geprüft werden, da die alleinige Beseitigung der Entzündung der Gelenkschleimhaut hier häufig nicht zum gewünschten Therapieeffekt führt.

Die früher gebräuchliche Altersgrenze von mindestens 40 Jahren zur Durchführung einer Radiosynoviorthese ist nicht mehr aktuell. Dosimetrische Untersuchungen haben gezeigt, dass der nur sehr geringe Abtransport des Radionuklides aus dem Gelenk zu einer Strahlenbelastung der Keimdrüsen von lediglich 0,1 bis 0,2 mSv führt. Das daraus resultierende Risiko Strahlungs-induzierter Erbgutveränderungen ist vernachlässigbar gering [Klett R et al. Z Rheumatol 1999; 58:207-212]. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung bösartiger Tumoren ist auch nach 70 Jahren klinischer Anwendung der RSO niemals beobachtet worden. Dennoch sollte die Indikation zur RSO - insbesondere bei Kindern und Jugendlichen - selbstverständlich sehr kritisch geprüft werden und stets gegenüber den Erfolgsaussichten und Risiken anderer möglicher Therapieverfahren abgewogen werden.

Das Risiko möglicher Komplikationen bei der RSO ist ebenfalls sehr gering. Bei einer Fehlapplikation des Radiopharmakons in die gelenkumgebenden Weichteile kann es hier zu lokalen Strahlenschäden (radiogene Nekrosen) kommen; diese heilen in der Regel aus, können in sehr seltenen Fällen

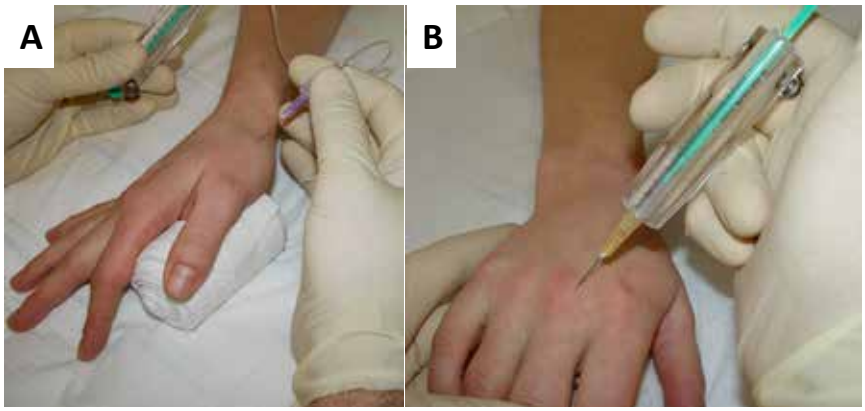


Abb. 2: Injektion des Radiopharmakons Erbium-169-Citrat in ein Daumensattelgelenk (A) und ein Fingergrundgelenk (B). Die Plexiglashülle um die Spritze dient der Abschirmung der vom Erbium ausgesandten Strahlung, um das medizinische Personal zu schützen.

aber auch eine operative Behandlung erforderlich werden lassen. Wie bei jeder Gelenkinjektion, so kann es auch bei der RSO zu einer Verschleppung von Keimen ins Gelenk kommen – eine infektiöse Arthritis ist dann die Folge, die häufig längerfristige Behandlungen mit Antibiotika nach sich zieht. Die dritte mögliche Komplikation nach einer RSO ist eine Thrombose oder Embolie, die aufgrund der 48-stündigen Ruhigstellung des behandelten Gelenkes entstehen kann. Das Risiko ist allerdings erst dann relevant, wenn zwei benachbarte Gelenke an einem Bein gleichzeitig therapiert werden, und der Patient anschließend mit festen Schienen immobilisiert wird.

Die Auswertung der gemeldeten Komplikationen nach einer geschätzten Anzahl von mehr als 1,5 Millionen RSOs zwischen 1990 und 2019 zeigte eine Prävalenz dieser schweren Nebenwirkungen von 4,5 pro 100.000 Behandlungen [Kampen WU et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49(2):681-708; Fischer M et al. In: Kampen WU, Fischer M, Hrsg. Local treatment of inflammatory joint diseases. Berlin: Springer International Publishing; 2015; 1–27].

Klinische Ergebnisse

Die klinische Wirksamkeit der Radiosynoviorthese als Behandlungskonzept bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen ist in vielen Studien ausreichend dokumentiert und gut belegt. Die therapeutischen Ergebnisse sind bei der rheumatoiden Arthritis besser als bei den nichtrheumatoiden Arthritiden; darüber hinaus ist die Wirksamkeit der RSO im Allgemeinen in frühen Krankheitsstadien höher, da die knöchernen Veränderungen dann noch nicht so weit fortgeschritten sind [Kresnik E et al. Nucl Med Commun 2002; 23:683-688]. Allerdings sind auch bereits stärker degenerativ veränderte Gelenke einer RSO durchaus zugänglich, so lange sie eine begleitende Schleimhautentzündung zeigen. Ein Therapieversuch ist auch in diesen Fällen vertretbar, zumal häufig andere Behandlungsoptionen fehlen. Entscheidend ist hier jedoch die Aufklärung des Patienten, dass aufgrund der knöchernen Veränderungen des Gelenkes nur eine partielle Besserung der Beschwerden zu erwarten ist. Die Indikation zur RSO sollte für jeden Patienten stets gemeinsam vom Nuklearmediziner mit den Kollegen der primär behandelnden Disziplinen - in der Regel Rheumatologie und Orthopädie - gestellt werden.

Eine Wiederholung der RSO ist nach 6 Monaten möglich, sofern keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wurde [Kampen WU et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49(2):681-708]. Die Entscheidung, was als „ausreichende klinische Wirkung" zu bewerten ist, sollte gemeinsam mit dem behandelten Patienten getroffen werden. Neben einer verminderten Schmerzintensität können auch eine verbesserte Gelenkfunktion bei der Verrichtung täglicher Aufgaben oder auch eine rückläufige Ergußneigung des betreffenden Gelenkes durchaus als subjektive Steigerung der Lebensqualität und damit als Erfolg der RSO gewertet werden.

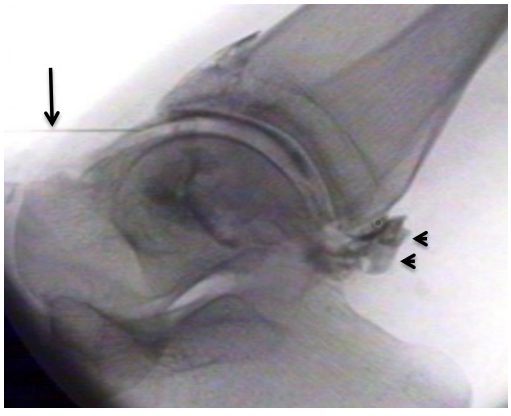


Abb. 3: Verteilung des im Rahmen der RSO injizierten Kontrastmittels in einem oberen Sprunggelenk. Die Nadel (Pfeil) wird unter Durchleuchtung von vorne in den Gelenkspalt eingeführt; das eingespritzte Kontrastmittel zieht sich als dunkle kappenförmige Anreicherung bis zum hinteren Gelenkanteil (Pfeilköpfe).

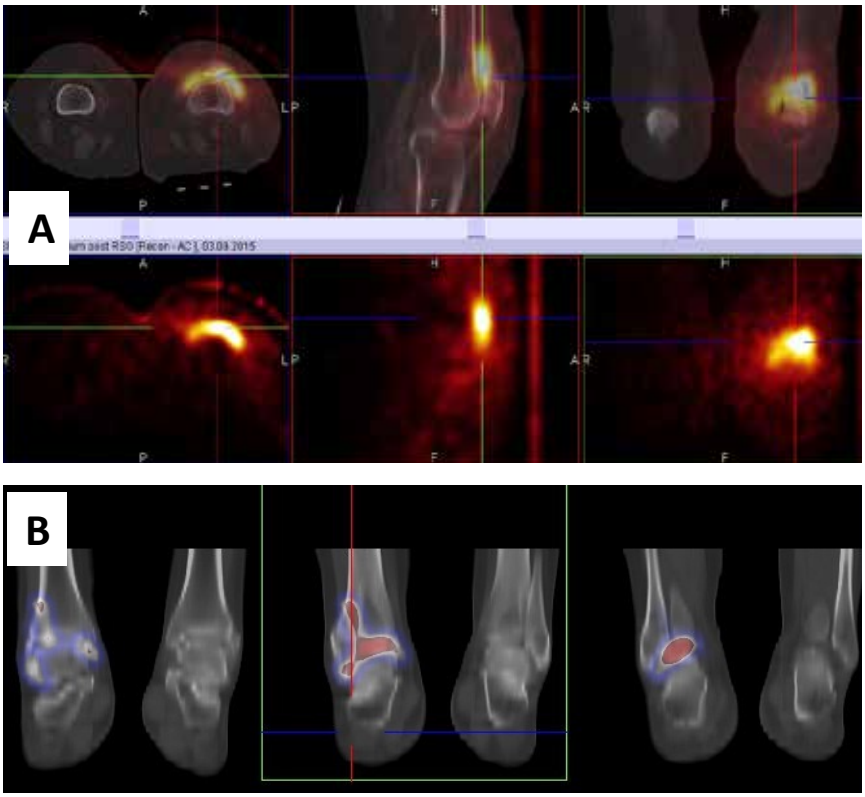


Abb. 4: Szintigraphische Aufnahmen zur Dokumentation der Verteilung der injizierten Radiopharmaka mittels einer speziellen Kamera (SPECT/CT), die eine simultane Darstellung der (farbig codierten) Radioaktivität und der Gelenkanatomie mittels low-dose-CT ermöglicht. A: Verteilung von Yttrium-90-Citrat in einem Kniegelenk in drei Ebenen dargestellt. B: Verteilung von Rhenium-168-Sulfid in einem oberen Sprunggelenk in coronaler Schichtführung.

Fazit

Die Radiosynoviorthese (RSO) ist eine sichere und effektive Alternative zur chirurgischen Synovektomie bei der Lokaltherapie entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen. Sie wird in Deutschland fast ausnahmslos ambulant in spezialisierten nuklearmedizinischen Praxen durchgeführt und ist eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Der klinische Erfolg hängt jedoch in hohem Maße vom Grad der knöchernen Gelenkdestruktion ab, die trotz effektiver Beseitigung der Schleimhautentzündung persistierende Beschwerden bedingen kann.

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Willm Uwe Kampen**
Facharzt für Nuklearmedizin
Radiologische Allianz Hamburg
Nuklearmedizin Spitalerhof
Spitalerstr. 8, 20095 Hamburg

www.radiologische-allianz.de
www.rso-exzellenznetz.de
www.curiumpharma.com/de

Testosteron und Knochenstoffwechsel

Altersbedingter Verlust von Knochenmasse

Der männliche Hypogonadismus beschreibt die Auswirkungen eines Testosterondefizits, welches sich in einer Mannigfaltigkeit klinischer Bilder präsentiert. Ein Androgenmangel ist neben weiteren körperlichen Beeinträchtigungen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose assoziiert, die vom Verlust an Knochensubstanz und einer Zerstörung der Knochenmikroarchitektur gekennzeichnet ist.

Einleitung

Analog zu den Störungen von z. B. Schilddrüse und Nebennierenrinde unterscheidet man einen primären (testikulären) und einen sekundären (hypophysär-hypothalamischen) Hypogonadismus.

Es existiert auch eine Mischform des Testosterondefizits, die mit metabolischen Störungen - insbesondere der Zunahme von viszeralem Bauchfett - zusammenhängt und häufig bei älteren Männern beobachtet wird. Dieser sogenannte funktionelle Hypogonadismus ist eine nosologische Entität, die nicht jeden Mann trifft. Typische Manifestationen des Testosteronmangels treten in Form von Stimmungsstörungen und häufig einer Neigung zur Depressivität und Einschränkung von kognitiven Fähigkeiten - aber auch sexuellen Funktionsstörungen auf. Weiterhin kann eine Umverteilung der Körperzusammensetzung mit Verlust der Muskelmasse und einer Zunahme des viszeralen Fettdepots auffallen. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass ein Testosteronmangel mit dem Metabolischen Syndrom des Mannes und insbesondere der Insulinresistenz assoziiert sein kann. Weiterhin ist ein Androgendefizit häufig mit einer milden bis funktionellen Anämie sowie Störungen im Knochenstoffwechsel vergesellschaftet. Ein möglicher Testosteronmangel wird bei einem Verlust von Knochenmasse bis hin zur Osteopenie oder Osteoporose häufig differentialdiagnostisch nicht bedacht.

Knochenerkrankungen und –frakturen stellen ein Problem für das Gesundheitssystem dar

Es wird geschätzt, dass Männer im Alter von 50 Jahren ein Risiko von etwa 12–15 % haben, im späteren Leben eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, am häufigsten der Wirbelkörper, der Hüfte oder des Unterarms. Im Alter von 60 Jahren steigt das Risiko für eine nicht-traumatische Fraktur auf 25 %. In den Vereinigten Staaten treten jedes Jahr etwa 150.000 Hüftfrakturen bei Männern auf. Aufgrund ihrer höheren Knochenmasse stellen sich Männer etwa 10 Jahre später als Frauen mit Hüft-, Wirbelkörper- oder Unterarmfrakturen vor. Hüftfrakturen führen bei Männern zu einer Sterblichkeitsrate von 30 % ein Jahr nach der Fraktur gegenüber einer Rate von 17 % bei Frauen. Hypogonadismus bzw. Androgenmangel wurde als unabhängiger Risikofaktor identifiziert.

Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, MD, PhD, FRSM, FECSM

Knochenmetabolismus und Testosteronmangel

Wachstum und Resorption von Knochengewebe werden durch Osteoblasten bzw. Osteoklasten vermittelt. Beide Zelltypen beeinflussen sich gegenseitig. Das Gleichgewicht zwischen der Aktivität beider Zelllinien hält die Nettoknochenmasse während der konstanten Erneuerung und des Umsatzes aufrecht, während eine verringerte Osteoblastenaktivität sowie eine erhöhte Osteoklastenaktivität zu einem Verlust an Knochenmasse führen. Androgenrezeptoren wurden auf normalen menschlichen Osteoblasten lokalisiert; sowohl aromatisierbare als auch nicht aromatisierbare Androgene können die Proliferation menschlicher Osteoblasten in vitro stimulieren - ein Prozess, der eine angemessene Menge von Vitamin D erfordert.

Androgene verkürzen die Zeit der Knochenumbauzyklen, indem sie die Genese von Osteoklasten und Osteoblasten aus ihren jeweiligen Vorläuferzellen modifizieren. Darüber hinaus üben Androgene auch Auswirkungen auf die Lebensdauer reifer Knochenzellen aus: Androgene üben pro-apoptotische Wirkungen auf Osteoklasten und anti-apoptotische Wirkungen auf Osteoblasten und Osteozyten aus. Testosteron moduliert auch Wirkungen, die durch andere am Knochenstoffwechsel beteiligte Hormone und Zytokine induziert werden (Abbildung 1).

Die Knochendichte wird sowohl durch die maximale Knochenmasse bestimmt, die während der Skelettentwicklung erreicht wird, als auch durch den anschließenden Umfang der Aufrechterhaltung und Resorption von Knochengewebe. Androgene beeinflussen beide Prozesse und sind daher eine entscheidende Determinante der Knochenmasse bei Männern. Die trabekuläre und kortikale Knochendichte nimmt während der Pubertät dramatisch zu, sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen. Die maximale kortikale Knochendichte ist bei gesunden Männern etwa 25 % höher als bei Frauen. Eine Beobachtung, die mit höheren Testosteronspiegeln in Verbindung gebracht wurde. Die Knochendichte wird bei jüngeren Männern auf einem relativ stabilen Niveau gehalten und beginnt dann bei gesunden Männern im Alter von 30 bis 35 Jahren langsam abzunehmen. Der altersbedingte Knochenschwund ist vermutlich mit sinkenden Testosteronspiegeln verbunden, ein Prozess, der teilweise zu spät einset-

zendem Hypogonadismus führt, aber nicht einheitlich vorhanden ist. Daher unterscheiden sich die Berichte über Sexualsteroidspiegel im normalen Bereich und die Knochendichte hinsichtlich der Bedeutung von Östradiol- oder Testosteronkonzentrationen im normalen Bereich. Dennoch wurde häufig über signifikante Beiträge beider Geschlechtssteroide zur Knochendichte älterer Männer berichtet. Es ist davon auszugehen, dass altersbedingte Prozesse, die bestenfalls indirekt mit dem Testosteronspiegel zusammenhängen (z. B. Inaktivität, reduzierte Muskelmasse) sowie Androgenkonzentrationen selbst Einfluss auf die Knochendichte nehmen. Wenn die Schwelle zwischen Eu- und Hypogonadismus betrachtet wird, sind Unterschiede im androgenen Einfluss auf den Knochen sehr offensichtlich.

Diagnostik des männlichen Hypogonadismus und der Knochendichte

Die andrologische Diagnostik umfasst neben der Anamnese auch die körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren und die Laboranalytik der betroffenen Hormonachse. Die Anamnese muss die Androgenmangel-typischen Beschwerden wie Libidoverlust, Antriebsarmut, Niedergeschlagenheit erfassen. Ergänzend kann auch ein Fragebogen wie der Aging-Male-Symptom-Score mit einbezogen werden. Symptome sind hier mindestens ebenso wichtig wie Laborwerte. Die endokrinologische Diagnostik erfasst in den ersten Schritten die Serumspiegel von Gonadotropinen und Testosteron sowie ggf. sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Die Testosteronsekretion unterliegt Tagesschwankungen, daher werden die Serumwerte aus morgendlich gewonnenen Proben bestimmt. Ein Gesamttestosteronwert von <8nmol/l ist sicher pathologisch, Werte zwischen 8 und 12nmol/l sollten kontrolliert werden. Meist korreliert das freie, nicht an SHBG gebundene Testosteron gut mit dem Gesamttestosteron. Erhöhte Spiegel von SHBG und daher erniedrigte Konzentrationen von freiem Testosteron treten bei einer Hyperthyreose auf. Es empfiehlt sich, auch die Konzentrationen von Dihydrotestosteron (DHT) zu bestimmen. Bisweilen sind die DHT-Werte isoliert zu niedrig und die Betroffenen klagen über entsprechende Androgen-Mangelsymptome. Auch diese Patienten können von einer Testosterongabe profitieren, da dieses durch die 5-alpha-Reduktase in DHT umgewandelt wird. Die Knochendichte wird in der Regel mittels der Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) gemessen. Dies ist das am weitesten verbreitete Verfahren zur Osteodensitometrie. Mittels DXA können Messungen der Knochendichte am ganzen Körper, bevorzugt an Wirbelsäule, Oberschenkel (Schenkelhals) und anderen speziellen Regionen bestimmt werden. Das zu untersuchende Areal wird mit Röntgenstrahlung in sehr niedriger Dosierung durchstrahlt. Dabei wird die Absorption der Strahlung erfasst. Die dreidimensionale Struktur des Knochens wird zweidimensional abgebildet. Die durch den Grad der Absorption ermittelte Masse der Kalziumkristalle pro Volumen wird als Summationsbild der Röntgenmessung in g/cm^2 angegeben. Die ermittelte Knochendichte wird als T-Score oder Z-Score angegeben. Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert die Werte des T-Scores (Vergleich mit junger Kontrollgruppe, 30 Jahre alte Männer mit T-Score=0) folgendermassen:
Normalwert: T-Score grösser als -1.0.
Mangel an Knochenmasse (Osteopenie): T-Score zwischen -2.5 und -1.0
Osteoporose: T-Score kleiner als -2.5.

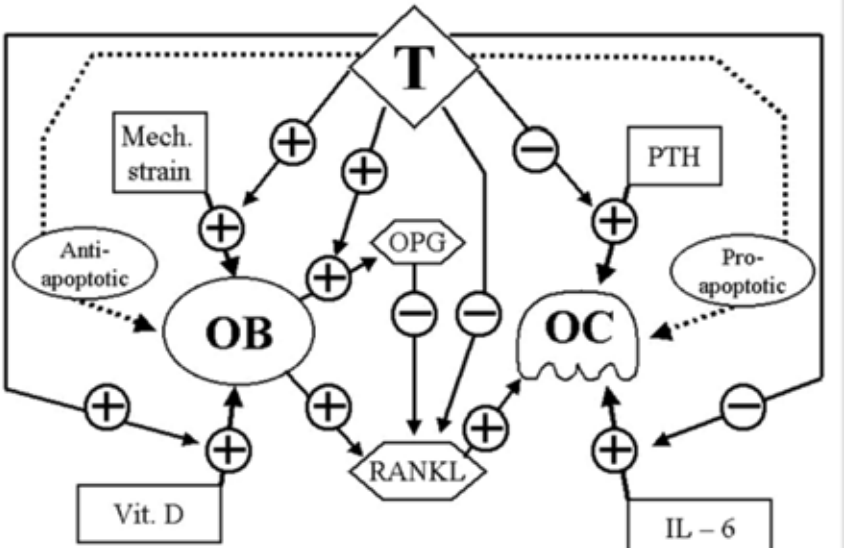


Abbildung 1: Rolle von Testosteron (T) im Knochenstoffwechsel. Die Art des ausgeübten Einflusses wird durch Pluszeichen (positiv) oder Minuszeichen (negativ) auf den Pfeilen angezeigt. Abkürzungen: OB: Osteoblast, OC: Osteoklasten, OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Rezeptoraktivator des nuklearen kappa-B-Liganden, IL-6: Interleukin 6, Vit. D: Vitamin D, mech. strain: mechanische Belastung, PTH: Parathormon. Die unterbrochenen Linien symbolisieren vermeintliche nicht-genomische Wirkungen.

Wirkungen einer Androgentherapie auf das Knochengewebe bei Männern mit Hypogonadismus

Die Auswirkungen einer Testosterontherapie auf die Knochenmasse wurden in mehreren Studien untersucht. Ein früher Bericht über Ergebnisse in einer gemischten Gruppe von hypogonadalen Männern zeigte eine signifikante Zunahme der spinalen Knochendichte, die durch radiologische Methoden wie Dual-Energy-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und quantitative Computertomographie (QCT) über 12 bis 18 Monate unter Therapie überprüft wurde. Die Knochendichte der Wirbelsäule nahm insbesondere bei den Patienten zu, die zu Beginn der Studie eine geringere Knochendichte aufwiesen, und bei denjenigen, die keine Therapie mit gonadalen Steroiden erhalten hatten. Ein detaillierterer Ansatz zeigte, dass diese Zunahme auf eine Zunahme von sowohl

- Ein Testosteronmangel wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose angesehen.
- Die Diagnostik einer Osteopenie/Osteoporose des Mannes muss die Bestimmung der Testosteronspiegel beeinhalten.
- Die Therapie einer Osteopenie/Osteoporose muss, falls der Mann hypogonadal ist, immer auch eine Testosterontherapie einschließen.
- Testosteron kann dem Patienten – abhängig vom jeweiligen Befund – in unterschiedlichen Formulierungen und Wirkstärken (z. B. 62,5 oder 125 mg) verordnet werden. Mit Testosteron-Gelen können Serumspiegel im physiologischen Bereich erzielt werden.
- Die Grundtherapie der Osteopenie/Osteoporose schließt immer eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Calcium ein.

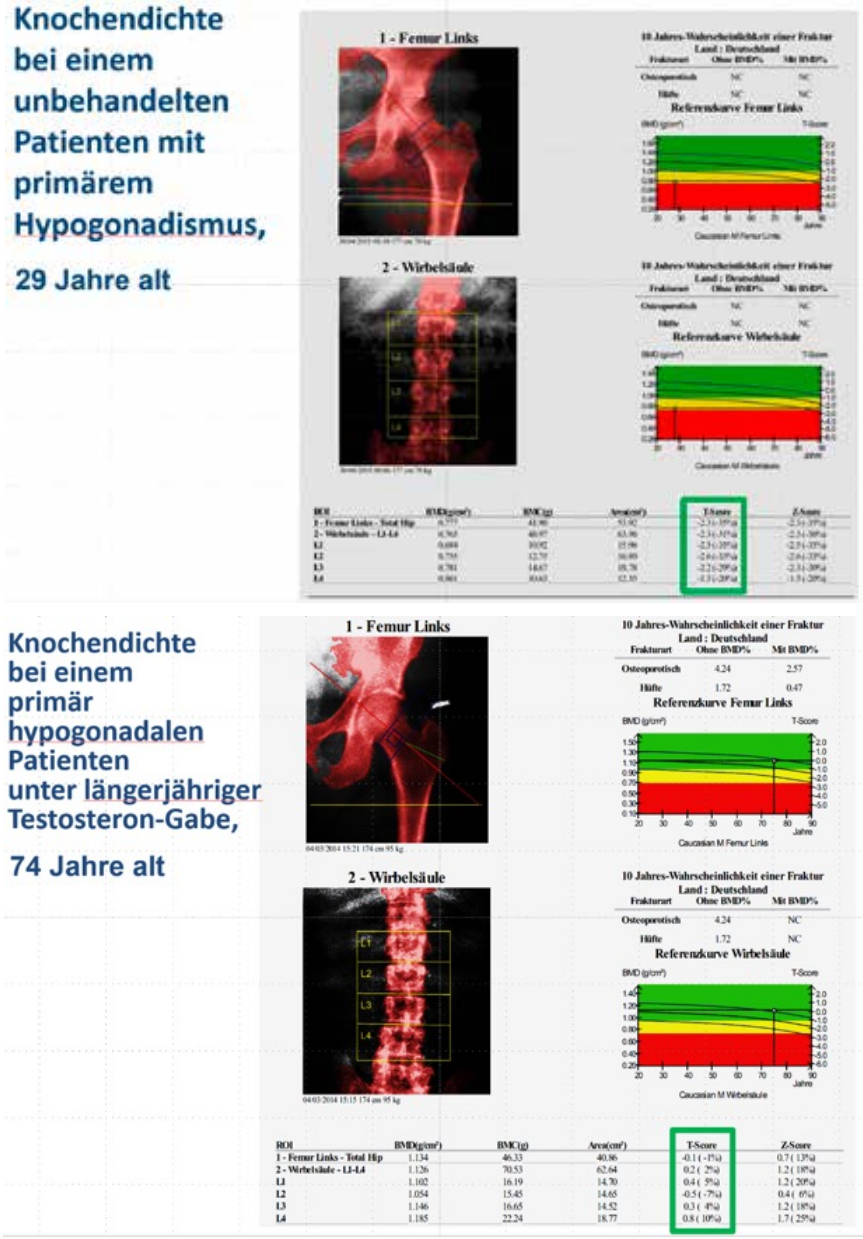


Abbildung 2: Wirkung von Testosteronmangel und Testosterongabe auf den Knochen., T-Score: Vergleich zu einer gesunden Kohorte 30-jähriger Männer (diese haben einen T-Score von 0). Ein T-Score < -0.9 weist auf eine Osteopenie hin, ein T-Score <-2.6 auf eine Osteoporose.

trabekulärem als auch kortikalem Knochengewebe zurückzuführen war, während die Wirbelkörperfläche nicht zunahm. In einer prospektiven multizentrischen Studie mit verschiedenen transdermalen Testosteronpräparaten bei 227 Männern mit Hypogonadismus wurden signifikante Zunahmen sowohl der Wirbelsäulen als auch der Hüftknochendichte beobachtet. Die Bedeutung der Ausgangs-Androgenkonzentrationen für das Ergebnis einer Testosteronsubstitution in Bezug auf die Zunahme der Knochendichte wird durch eine Studie an 108 Patienten über 65 Jahren unterstrichen, die entweder Placebo oder transdermales Testosteron erhielten. Androgenkonzentrationen waren kein Auswahlkriterium; signifikante Veränderungen in Bezug auf eine höhere Knochendichte, wie durch DXA bewertet, traten nur bei den hypogonadalen Männern auf. Die Knochendichte der eugonadalen Männer wurde durch die Testosterongabe nicht beeinflusst, ganz in Übereinstimmung mit Modellen nichtlinearer Testosteroneffekte auf das Knochengewebe (Abbildung 2).

Entsprechende Ergebnisse zeigen dann auch die neuen großen Studien zur Testosterontherapie. Die T-Trials, bei denen 800 hypogonadale Männer entweder Placebo-Gel oder Testosteron-Gel für ein Jahr erhielten, zeigten einen deutlichen Anstieg der Knochendichte sowohl in der Wirbelsäule als auch am Oberschenkelhals. Gleiches zeigt die T4Bone-Studie, bei der über 1000 hypogonadale Männer für 2 Jahre entweder Placebo-Injektionen oder intramuskuläre Injektionen von Testosteronundekanoat erhielten. Hier nahm die Knochendichte ebenfalls in den Bereichen Lendenwirbelsäule und Femur signifikant zu, während die Serumspiegel der Knochenabbauprodukte sanken.

Diesen Erkenntnissen tragen die Leitlinien sowohl der europäischen Akademie für Andrologie zur Behandlung der Osteoporose hypogonadaler Männer als auch des Dachverbandes der deutschen Osteologen Rechnung.

Beide Leitlinien betonen, dass ein Anstieg der Knochendichte unter einer Testosterongabe gesehen wurde.

Fazit

- Osteoporose ist bei Männern weit verbreitet, insbesondere mit fortschreitendem Alter.
- Hypogonadismus ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Osteoporose bei Männern.
- Androgene können Osteoblasten stimulieren und Osteoklasten hemmen und so Knochenschwund verhindern.
- Die Wirksamkeit einer Testosteronsubstitution bei Männern mit Hypogonadismus zur Vorbeugung von Osteoporose wurde nachgewiesen.
- Die Aromatisierung von Testosteron zu Östradiol ist für diesen Effekt von zentraler Bedeutung, obwohl Testosteron selbst eine intrinsische Aktivität auf das Knochengewebe ausübt.

Literatur

1. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, Lewis CE, Barrett-Connor E, Schwartz AV, Lee DC, Bhasin S, Cunningham GR, Gill TM, Matsumoto AM, Swerdloff RS, Basaria S, Diem SJ, Wang C, Hou X, Cifelli D, Dougar D, Zeldow B, Bauer DC, Keaveny TM. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017 Apr 1;177(4):471-479.
2. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Bracken K, Handelsman DJ, Inder WJ, Stuckey BGA, Yeap BB, Ghasem-Zadeh A, Robledo KP, Jesudason D, Zajac JD, Wittert GA, Grossmann M. Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jul 13;106(8):e3143-e3158.
3. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. Andrology. 2018 Mar;6(2):272-285.
4. https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf
5. Leifke E, Körner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E (1998) Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. Eur J Endocrinol 138:51-58
6. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG Jr, Strom BL (1999) Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab 84:1966-1972
7. Zitzmann M, Brune M, Vieth V, Nieschlag E (2002) Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound. Bone 31:422-429

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, MD, PhD, FRSM, FECSM**
Klinische Andrologie
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 11
48149 Münster
https://web.ukm.de

■ **Weitere Informationen**
www.andrologyacademy.net
www.dv-osteologie.org
www.galenpharma.de

Remaining challenges in der endovaskulären Schlaganfalltherapie

Periphere Hirngefäßverschlüsse und intrakranielle Stenosen

Periphere Hirngefäßverschlüsse

Der durch einen Hirngefäßverschluss verursachte ischämische Schlaganfall gehört zu den weltweit führenden Ursachen für Tod und schwere permanente Behinderung. Bis ins Jahr 2015 war die intravenöse Applikation von Fibrinolytika (z. B. Actilyse, Boehringer Ingelheim, Deutschland) die einzige zugelassene kausale Therapieform zur medikamentösen Wiedereröffnung der Gefäße, die in Zusammenschau von mehreren großen randomisierten Studien und Metaanalysen jedoch nur in ca. 10 % der Fälle die vollständige Wiedereröffnung des betroffenen Gefäßes erreicht. Im Rahmen der 2015 veröffentlichten randomisierten Studien zur endovaskulären katheterbasierten Gefäßeröffnung, u.a. der niederländischen MR CLEAN Studie, konnte gezeigt werden, dass die schnellstmögliche mechanische Entfernung des Gerinnsels aus der verschlossenen Hirnarterie einen deutlichen Vorteil sowohl bezüglich des Überlebens, als auch der funktionellen Eigenständigkeit der betroffenen Patienten erzielt. Aufgrund dieser Studienergebnisse hat sich die mechanische Thrombektomie, beispielsweise durch Aspirationskatheter, mit denen der das Gefäß verschließende Thrombus abgesaugt werden kann, oder auch mittels Stent-Retriever, nicht ablösbare Drahtgeflechte, mit denen der Thrombus geborgen werden kann, als Standardtherapie für Hauptstammverschlüsse der hirnversorgenden Arterien etabliert. Das Verfahren wurde in den letzten Jahren kontinuierlich weiter optimiert.

Die so durchgeführte endovaskuläre Schlaganfallbehandlung erreicht hohe Erfolgsraten mit bis zu 88 % Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes, wobei die Lokalisation des Gefäßverschlusses einen großen Einfluss auf die Rekanalisationswahrscheinlichkeit hat. Sogenannte Hauptstammverschlüsse am Anfang der Arterie, allen voran das M1-Segment der mittleren hirnversorgenden Arterie, sind sehr gut behandelbar, wohingegen weiter peripher gelegene Verschlüsse, zum Beispiel das M2- oder M3-Segment der mittleren hirnversorgenden Arterie, aufgrund des sehr viel kleineren Gefäßdurchmessers und unübersichtlicheren Verlaufs, an das endovaskuläre Material und auch an den Interventionalisten erheblich größere Ansprüche stellen. Auf diesem Feld ist das zum Eingriff verwendete Material technisch entscheidend für die Durchführbarkeit und den Erfolg.

Die Behandlung solcher peripher gelegenen Hirngefäßverschlüsse kann beispielsweise mit Hilfe des pRESET LITE Systems (Phenox, Bochum, Deutschland) erfolgreich durchgeführt werden. Der pRESET LITE Stent-Retriever wurde speziell für die mechanische Revaskularisation von kleinen (< 2 mm durchmessenden) Hirngefäßen entwickelt und zählt damit zu den wenigen verfügbaren niedrigprofiligen Stent-Retrievern. Diese können durch kleinste, für die atraumatische Sondierung von peripheren Hirngefäßen geeignete Mikrokatheter zum Verschlussort geführt werden, um dann den Thrombus im Rückzug zu entfernen. Mit dieser Methode berichteten beispielsweise Kurre et al. 2017 eine vollständige Gefäßeröffnung in 70 % der technisch sehr anspruchsvollen Kleingefäßverschlüsse. Gegenwärtig sieht die Schlaganfallleitlinie die endovaskuläre Behandlung für solche Verschlüsse als Option, eine klare Empfehlung fehlt jedoch noch. Das Interventionsrisiko muss individuell abgewogen werden. Es gilt hier vor allem das Risiko einer Gefäßverletzung mit der seltenen Folge einer schwerwiegenden Hirnblutung dem möglichen Hirnschaden durch einen unbehandelten Kleingefäßverschluss gegenüberzustellen. Um dieses Problem zu adressieren, hat eine internationale Gruppe von Neurointerventionalisten die „Distal Thrombectomy Group" ins Leben gerufen, die u.a. durch randomisierte Studien in diesem Kontext an der Verbesserung der Therapieempfehlungen arbeitet. Abbildung 1 zeigt beispielhaft die erfolgreiche Rekanalisation eines embolisch verschlossenen peripheren Segments der Arteria cerebri media mittels pRESET LITE Stent-Retriever.

Intrakranielle Stenosen

Neben den weit in der Peripherie gelegenen, interventionell technisch nur schwer erreichbaren Verschlüssen kleiner Hirngefäße, stellen arteriosklerotisch bedingte Engstellen der Hirngefäße als Schlaganfallursache ein noch weitestgehend ungelöstes Problem dar. Hirngefäßstenosen sind in Europa für ca. 8 – 10 % der Schlaganfälle verantwortlich und kommen beispielsweise bei asiatischen und afroamerikanischen Patienten erheblich häufiger vor. Ein Schlaganfall auf dem Boden einer intrakraniellen Gefäßstenose ist mit dem für die normale mechanische Rekanalisation entwickelten Material, vor allem Aspirationskathetern und Stent-Retrievern, nicht ausreichend wirksam behandelbar. Um den Blutfluss wiederherzustellen, ist die Gefäßaufweitung durch einen geeigneten Ballonkatheter zwingend erforderlich und muss in den meisten Fällen von einer Stentimplantation zum Offenhalten begleitet werden. Eine besondere Pro-

Dr. med. habil. Stefan Schob

Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wohlgemuth

Prof. Dr. med. Martin Skalej

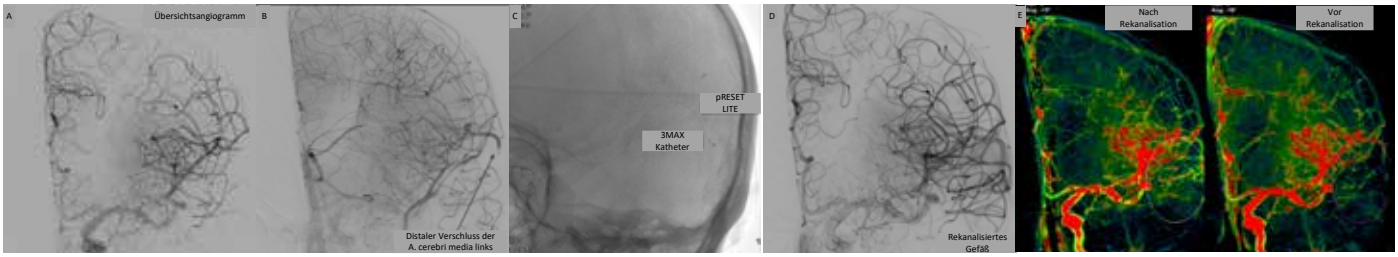


Abbildung 1: Erfolgreiche mechanische Thrombektomie eines peripheren Kleingefäßverschlusses der linken Arteria cerebri media mittels low-profile Stent Retriever (pRESET LITE 3 mm x 20 mm). Das führende Symptom des betroffenen Patienten war eine Sprachstörung, die aus der Minderdurchblutung eines sprachrelevanten Anteils der linken mittleren hirnversorgenden Arterie resultierte. Aufgrund einer bestehenden oralen Antikoagulation wegen einer Herzrhythmusstörung war keine intravenöse Lysetherapie möglich. Die mechanische Rekanalisation verblieb als die einzige kausale Therapieoption.

A) Arterielles Übersichtsangiogramm der linken Arteria carotis interna, die den peripheren thomboembolischen Verschluss eines Asts der Arteria cerebri media zeigt. B) Etwas spätere Phase, die den Verschluss (Pfeil) sowie den resultierenden Perfusionsausfall verdeutlicht. C) Unsubtrahiertes Röntgenbild nach Freisetzung des Stent Retrievers mit einem kleinen Aspirationskatheter (3MAX, Penumbra; Alameda, USA) in proximaler Lage. Die Projektion ist zur besseren Abbildung des Materials gewählt und entspricht nicht den beiden vorherigen Projektionen. D) Abschlussangiogramm nach erfolgreicher Wiedereröffnung des Gefäßverschlusses. E) Angiografische Perfusionsmessung vor und nach Wiedereröffnung des verschlossenen Asts. Links im Bild zeigt sich die deutlich verbesserte Perfusion des temporalen Anteils der linken Arteria cerebri media nach dem Eingriff. Rechts im Bild der Ausgangszustand mit rarefizierter Gefäßzeichnung und langsamerem Fluss.

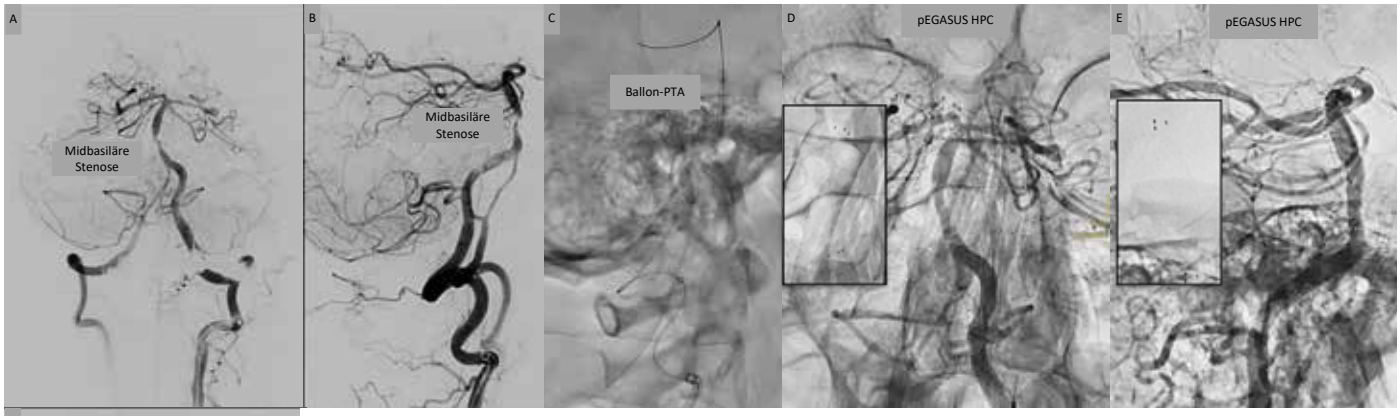
blematik stellt hierfür der Zugangsweg zum betroffenen Hirngefäß dar. Sowohl die vorgeschalteten Arterien der oft betroffenen Gefäßsegmente der vorderen Zirkulation (der Arteria carotis interna und der Arteria cerebri media) wie auch die der hinteren Zirkulation (v.a. der Vertebralaterie und der Arteria basilaris) präsentieren sich mit deutlichen Kurven mit zum Teil spitzwinkeligem Verlauf und sehr kleinem Gefäßkaliber, was eine Passage der pathologisch verengten Gefäßsegmente mit den erforderlichen Materialien erheblich erschwert.

2011 und 2015 hatten zwei randomisierte Studien die medikamentös-konservative Therapie symptomatischer Hirngefäßstenosen über die endovaskuläre Behandlung mittels Gefäßdilatation und Stenting gestellt. Die Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis trial (SAMMPRIS) und die Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy (VISSIT) Studie hatten beide unabhängig voneinander eine erhöhte Rate früher Schlaganfälle für die Gruppe der mittels Stent-Angioplastie behandelten Patienten gezeigt, woraufhin die Stent- Angioplastie

von nun an erst bei erneuter Symptomatik trotz maximal ausgeschöpfter medikamentöser Therapie Anwendung finden sollte. Das Design der beiden Studien und die Interpretation ihrer Ergebnisse wurden von vielen Arbeitsgruppen jedoch durchaus kritisch reflektiert.

Den Erfolg der mechanischen Rekanalisation von Hirngefäßverschlüssen begleitend fand seit 2015 eine rasante Weiterentwicklung des neurointerventionellen Materials gemeinsam mit einer deutlich verbesserten Ausbildung von Interventionalisten statt. Im Rahmen der flächendeckenden Etablierung interventioneller Neuroradiologien zur Schlaganfallbehandlung erfährt nun die endovaskuläre Therapie von akut dekompensierten Hirngefäßstenosen wieder zunehmend Beachtung. Der Notwendigkeit Rechnung tragend, auf Hirngefäßstenosen beruhende Schlaganfälle mit ähnlich hohem technischem Erfolg zu behandeln, wie es bei thrombembolischen Gefäßverschlüssen bereits geschieht, wurde die Entwicklung von für Hirngefäße geeigneten Ballonkathetern und selbstexpandierbaren Stents weiter vorangetrieben. Besondere Bedeutung kommt hier den speziell für die neurovaskuläre Anwendung konstruierten pITA Ballons und dem pEGASUS Stent (beide Phenox, Bochum, Deutschland) zu. Die pITA Ballons wurden für schnelle Wechselmanöver über neurovaskuläre Mikrodrähte entwickelt. Das Device ermöglicht auch sehr hochgradige Gefäßverengungen zu passieren und aufzudehnen, um im Anschluss beispielsweise den sehr flexiblen und thrombogenitätsreduzierend beschichteten pEGASUS Stent als Gefäßstütze zu implantieren. Der pEGASUS Stent ist ein durch besonders manövrierbare, kleine Mikrokatheter implantierbares Geflecht aus der Formgedächtnislegierung Nitinol. Durch die Pseudoelastizität des Materials passt sich der freigesetzte Stent optimal der Gefäßanatomie an. Nitinol erlaubt auch komplizierte Gefäßverläufe zu rekonstruieren. Besondere Eignung erfährt der pEGASUS Stent durch seine hydrophile Polymerbeschichtung, die ihn vor einer überschießenden Ablagerung und Aktivierung von Thrombozyten schützt. So wird einerseits das Risiko von Stentverschlüssen reduziert, andererseits kann durch die Beschichtung eine sonst notwendige, aggressive Medikation zur Thrombozytenfunktionshemmung mit in der Folge hohem Blutungsrisiko zumeist vermieden oder kürzer durchgeführt werden.

Technisch erfordert die Versorgung einer Hirngefäßstenose zuerst die vorsichtige Sondierung mit einem flexiblen, aber ausreichend



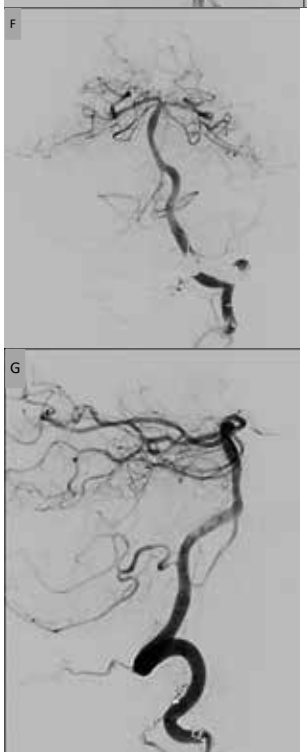


Abbildung 2: Behandlung einer akut dekompensierten Stenose der A. basilaris mittels Ballondilatation und Stent-Angioplastie. Der Patient wurde wegen einer fluktuierenden Bewusstseinsstörung in die Notaufnahme des Krankenhauses gebracht. Die Computertomographie zur Schlaganfalldiagnostik ergab den Verdacht auf einen Verschluss der Arteria basilaris. In der Katheterangiografie der hinteren Zirkulation über die linke Arteria vertebralis zeigte sich eine hochgradige Stenose der A. basilaris als Ursache der Symptomatik.

A) Darstellung der vertebrobasilären Zirkulation über die linke Vertebralarterie in p.a. Projektion. Ursächlich für die Bewusstseinsstörung des Patienten: die hochgradige Enge der A. basilaris im mittleren Drittel. B) Korrespondierendes Angiogramm mit lateraler Projektion zur weiteren Behandlungsplanung. C) Ballon-Angioplastie der Stenose mit einem 3 mm durchmessenden Ballon bei 6 atm zur Beseitigung der Engstelle. D) Unsubtrahiertes p.a. Angiogramm der linken Vertebralarterie nach Implantation eines 3,5 mm x 15 mm durchmessenden pEGASUS Stents mit hydrophilem Polymercoating (HPC) als Gefäßstütze nach dem Aufweitungsmanöver. Links im rechteckigen Ausschnitt ist der entfaltete Stent an seinen drei proximalen und distalen Markern zu erkennen. Die oberflächenaktive HPC-Beschichtung macht sich einen Biomimikry Effekt zunutze, der die Auflagerung von Thrombozyten nahezu vollständig verhindert. Ein unbeschichteter Stent wird innerhalb weniger Minuten von zirkulierenden Thrombozyten bedeckt und könnte dadurch verschlossen werden. Insbesondere im Rahmen der Schlaganfallbehandlung ist die Gabe von Plättchenfunktionshemmern aber riskant, wenn leitliniengerecht vorher bereits intravenös Fibrinolytika zur systemischen Thrombolyse verabreicht wurden, da durch die Gabe mehrerer, in der Summe das Gerinnungssystem hemmender Substanzen ein höheres Hirnblutungsrisiko resultiert. E) Korrespondierendes unsubtrahiertes Angiogramm der linken Vertebralarterie im lateralen Strahlengang nach Implantation des pEGASUS Stents. Der rechteckige Ausschnitt zeigt entsprechend den entfalteten Stent. F) Kontroll-Angiographie in p.a. Strahlengang nach erfolgreicher Gefäßrekonstruktion. Die A. basilaris ist rekonstruiert, kein Nachweis einer Dissektion oder einer periprozeduralen Embolie. G) Korrespondierende Kontroll-Angiographie im lateralen Strahlengang nach erfolgreicher Gefäßrekonstruktion.

stabilen neurovaskulären Mikrodraht. Nachdem der Draht in eine sichere Position distal der Stenose gebracht wurde, wird der pITA Ballonkatheter über den liegenden Draht in der Stenose zentriert. Anschließend wird mithilfe einer Druckspritze der Ballon auf 6 atm bis 10 atm inflatiert, um die Stenose aufzudehnen. Nun muss der Ballonkatheter bei unverändert liegendem Draht wieder entfernt und durch einen für die Stent-Angioplastie geeigneten Mikrokatheter ausgetauscht werden. Dieses Wechselmanöver kann als der kritischste Schritt betrachtet werden, da eine unerwartete Drahtbewegung des intrakraniellen Drahtendes zur Gefäßperforation mit Hirnblutung führen kann. Weiterhin könnte während der Entfernung des Ballonkatheters der Draht unbeabsichtigt mit aus dem behandelten Gefäßsegment herausgezogen werden, was es erforderlich macht, die nun durch die Ballon-Angioplastie extrem vulnerable Gefäßwand erneut zu sondieren, was ebenfalls ein relevantes prozedurales Risiko darstellt. Nachdem der Austausch des Ballonkatheters erfolgreich vollzogen wurde, kann der selbstexpandierende Stent im aufgeweiteten Gefäßsegment freigesetzt werden. Abbildung 2 zeigt exemplarisch die Ballondilatation einer hochgradigen, symptomatischen Stenose der Arteria basilaris mit anschließender Implantation eines selbstexpandierenden Stents zur dauerhaften Rekonstruktion des betroffenen Gefäßabschnitts.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Weiterentwicklung des endovaskulären Armamentariums nach den erfolgreichen Studien zur endovaskulären Thrombektomie hat die Schlaganfallbehandlung nachhaltig verbessert und die Grenzen des Machbaren weiter verschoben. Periphere Gefäßverschlüsse werden zunehmend regelhaft katheterbasiert behandelt; gute klinische Evidenz durch einzelne randomisierte Studien ist bereits verfügbar. Intrakranielle Stenosen sind in Europa seltener Ursache von Schlaganfällen, haben jedoch mit einer Prävalenz von insgesamt bis zu ca. 10% eine therapeutische Relevanz. Neu entwickelte, bessere Materialien für die Behandlung dieser Gefäßerkrankung stehen zur Verfügung und werden im Rahmen laufender Studien untersucht.

Informationen

■ **Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wohlgemuth**
Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie
Dr. med. habil. Stefan Schob
Oberarzt Radiologie und Neuroradiologie
Prof. Dr. med. Martin Skalej
Bereichsleiter Neuroradiologie
Universitätsklinikum Halle
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)
www.medizin.uni-halle.de

■ **Weitere Informationen:**
phenox GmbH
Lise-Meitner-Allee 31
44801 Bochum
www.phenox.net

Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe

Prof. Dr. med. Ulf Kallweit

Dr. rer. nat. Annika Triller

Einleitung

Epidemiologische Daten zeigen, dass die obstruktive Schlafapnoe (OSA) bis zu 50 % der erwachsenen Bevölkerung über 50 Jahren betrifft. Eine Behandlung ist allerdings nur bei 5 – 15 % der Betroffenen notwendig. Bei der OSA, der häufigsten Form einer Schlafapnoe, kommt es zu einem passiven Kollaps der Pharynx-Muskulatur im Schlaf.

Dadurch ist die normale (Aus-)Atmung blockiert und der Sauerstoffaustausch reduziert. Diese Hypoxämie verursacht u. a. eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die zu einer „Weckreaktion" (Arousal) führt. Durch das „Erwachen" kommt es dann zu einer erneuten Tonisierung der Muskulatur und die Atmung ist (zunächst einmal) wieder normal möglich. Es kommt also einerseits zu intermittierenden Hypoxämien und andererseits zu einer Fragmentierung des Nachtschlafs, oftmals einhergehend mit einer Reduktion von Tiefschlaf.

Das morgendliche Erwachen ist bei den meisten Betroffenen erschwert und es werden oft ein trockener Mund und ein bifrontaler Kopfdruck beschrieben. Weiterhin berichten Patienten über Tagesschläfrigkeit, erhöhte Einschlafneigung am Tag und Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Die Ursache dafür ist nicht eindeutig geklärt. Einige Hinweise sprechen für eine durch die Hypoxämien bedingte diffuse Hirnschädigung. Auch können die starke Fragmentierung des Nachtschlafs und der reduzierte Tiefschlafanteil eine Rolle spielen. Die OSA ist ein relevanter Risikofaktor für das Auftreten von Depressionen, verschiedenen kardiovaskulären (Bluthochdruck, Herzinfarkt) und zerebrovaskulären Erkrankungen (Hirninfarkt) sowie wahrscheinlich auch für Demenz. Bestehen neben der Atemstörung in der Nacht auch Symptome am Tag, wird die obstruktive Schlafapnoe als OSA-Syndrom (OSAS) definiert.

Diagnostik OSA(S)

Um die Verdachtsdiagnose OSA(S) zu sichern, sind neben der Beurteilung der klinischen Symptomatik ergänzende apparative Untersuchungen notwendig. Hierbei wird zunächst eine Voruntersuchung (respiratorische Polygraphie) durchgeführt. Bei auffälligem Befund erfolgt eine weiterführende Schlafdiagnostik mittels Polysomnographie im Schlaflabor. Für die Diagnosestellung wird heutzutage vor allem der sog. Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) genutzt (Abb. 1). Ein Wert >5/h ist pathologisch, ein Wert >15/h zeigt Behandlungsbedürftigkeit an. Neben dem AHI wird auch die Tagessymptomatik, hier vor allem das Vorliegen von Tagesschläfrigkeit, als Indikator für eine weiterführende Behandlung gewertet.

Zur individuellen Behandlung stehen je nach Diagnosestellung und Schweregrad verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung. Bei Patienten mit einer leichten Symptomatik kann oftmals eine Rückenlage-Vermeidung im Schlaf ausreichend sein. Goldstandard stellt nach wie vor die Behandlung mit der nächtlichen Überdrucktherapie („positive airway pressure", PAP) dar. Eine PAP-Therapie wird jedoch nur von einem Teil der Patienten (längerfristig) akzeptiert. Die Begleitumstände der Behandlung nehmen ebenfalls Einfluss auf die Compliance, ca. 50 - 70 % der Verordnungen werden dauerhaft und regelmäßig genutzt.

Bei Betroffenen mit milder bis mittelgradiger Schlafapnoe kommt auch die Versorgung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) und bei bestimmten anatomischen Auffälligkeiten eine operative Intervention in Betracht. Eine Vorstellung beim Hals-Nasen-Ohren-Arzt ist daher immer zu empfehlen. Bei Patienten, die eine PAP-Therapie oder UPS nicht tolerieren, kann auch eine einseitige Stimulation des N. hypoglossus evaluiert werden.

Chronische Tagesschläfrigkeit

Verschiedene Tagessymptome und deren Definition:

- Müdigkeit: Hiermit wird das Bedürfnis nach Ruhe bzw. Ausruhen bezeichnet. In der Regel tritt eine normale Müdigkeit (verstärkt) nach körperlicher oder mentaler Belastung auf und/oder folgt dem zirkadianen Rhythmus.
- Fatigue: Trotz fehlender oder bereits sehr schnell nach einer geringen körperlichen oder mentalen Belastung besteht ein Gefühl von schwerer Müdigkeit und starker Erschöpfung. Diese Müdigkeit besteht dauerhaft und führt zu relevanten Einschränkungen in den Alltagstätigkeiten und der Lebensqualität.
- Tagesschläfrigkeit: Es besteht tagsüber das Bedürfnis nach Schlaf. Betroffenen Patienten ist es nicht möglich wach zu bleiben. Schlaf ist erforderlich und tritt auch ein. Eine besondere Betonung der Einschlafneigung besteht oft in monotonen Situationen.
- Hypersomnie: Die Schlafdauer ist verlängert. Als krankhaft verlängerte Schlafdauer werden mehr als durchschnittlich 10 h/Nacht beschrieben. Oftmals ist diese Form der Erkrankung verbunden mit Schwierigkeiten beim morgendlichen Erwachen.
- Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisstörungen: Diese Symptome

werden den „kognitiven Störungen" zugeordnet und sind von Müdigkeit oder Tagesschläfrigkeit abzugrenzen.

Chronische Tagesschläfrigkeit bzw. ein erhöhtes Schlafbedürfnis (Hypersomnie) bestehen bei 5 - 15 % der Allgemeinbevölkerung.

Die Diagnose erfolgt primär anhand der Anamnese. Auch daher ist eine präzise Differenzierung der berichteten Beschwerden (siehe oben) von diagnostischer Relevanz. Neben der Anamnese wird häufig ein Fragebogen zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale (ESS)) eingesetzt. Um die Einschlafneigung objektiv beurteilen zu können, stehen in einem spezialisierten Schlafzentrum ergänzende apparative Verfahren wie Vigilanztests, der Multiple Schlaflatenz Test (MSLT) oder der Multiple Wachbleibetest (MWT) zur Verfügung.

Die Ursachen für eine Tagesschläfrigkeit können vielfältig und unterschiedlicher Genese sein: z. B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder Hirninfarkt, psychiatrische Erkrankungen (sog. psychiatrische Hypersomnie) oder Medikamentennebenwirkungen (sedierende Medikamente wie Neuroleptika oder einige Antidepressiva). Auch primäre Schlaf-Wach-Erkrankungen wie die Narkolepsien oder die Idiopathische Hypersomnie sind differentialdiagnostisch zu bedenken.

Eine der häufigsten Ursachen für Tagesschläfrigkeit stellt besonders bei jüngeren Erwachsenen das chronische Schlafmangelsyndrom dar. Betroffene schlafen - bezogen auf ihr individuelles Schlafbedürfnis (bei jungen Erwachsenen oft ca. 8 h/Nacht)- regelmäßig zu wenig.

Die Behandlung der Tagesschläfrigkeit im Rahmen von medizinischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen orientiert sich zuerst an einer Optimierung der Grunderkrankung, die für die Schläfrigkeit verantwortlich ist. Falls dies nicht möglich ist, können ggfs. aktivierende Antidepressiva verordnet werden. Auch ist ein Einsatz von Amantadin möglich. Im Rahmen einer off-label Verordnung werden gelegentlich auch wachfördernde Medikamente eingesetzt.

Bei Schlafmangel ist die Therapie einfach und doch schwierig. Einfach, weil nur eine Extension der Schlafdauer nötig ist, schwierig, weil die Einsicht in die Notwendigkeit von mehr Schlafzeit bei vielen Menschen nicht oder nur bedingt gegeben ist.

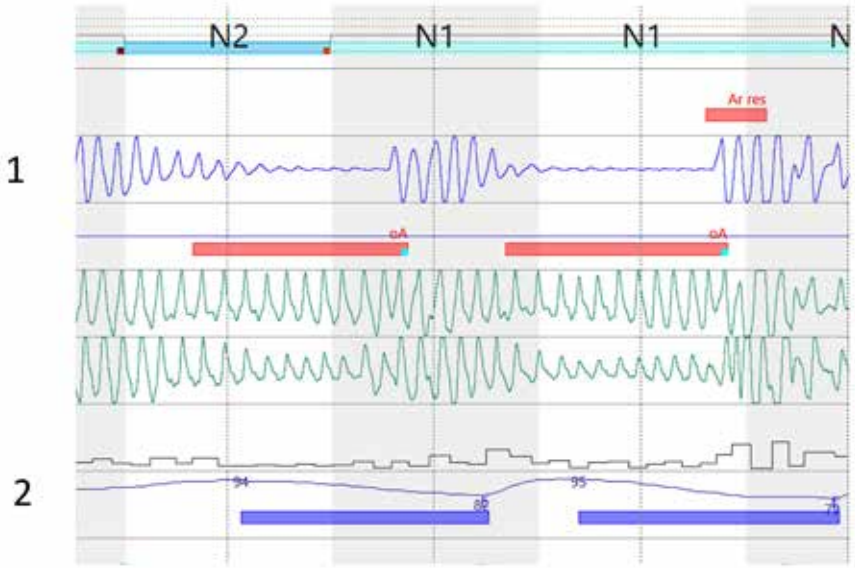


Abbildung 1: Polysomnographische Messung mit zwei obstruktiven Apnoe- Episoden. Nach normaler Atmung kommt es zunehmend zu vermindertem Atemfluss (Nase), bis hin zum vollständigen Sistieren der Atmung (1). Etwas zeitlich versetzt kommt es zu einer Reduktion des Sauerstoffgehalts (2).

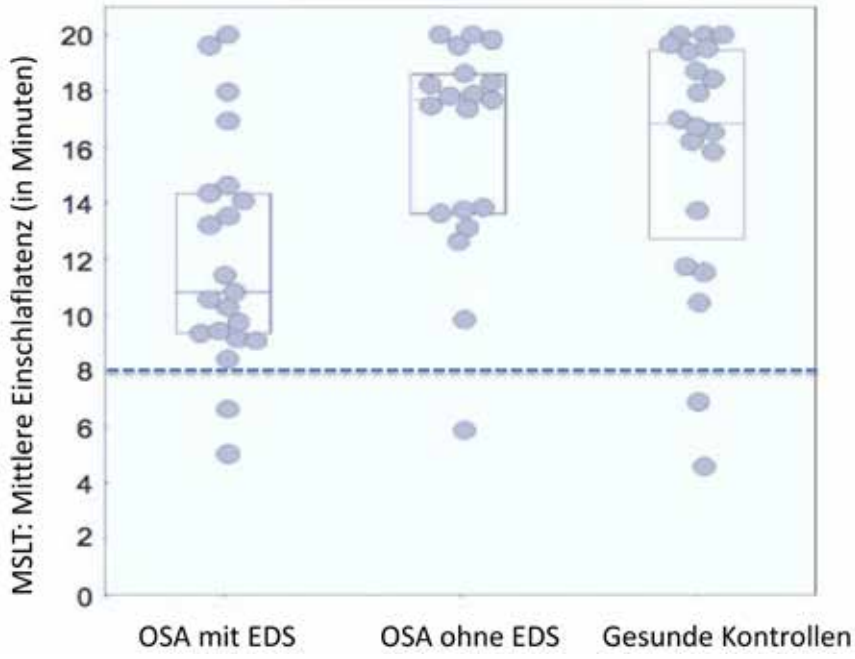


Abbildung 2: Ergebnisse von ESS und MSLT bei einer Kohorte mit „residualer Tagesschläfrigkeit". (EDS = engl. excessive daytime sleepiness – Tagesschläfrigkeit) Gestrichelte Linie: Grenzwert für die Einschlafneigung. Werte unter 8 Minuten werden als pathologische Tagesschläfrigkeit/ Einschlafneigung bewertet.

Für die primären Schlaf-Wach-Erkrankungen (Narkolepsie & Tagesschläfrigkeit bei OSA) stehen zugelassene Medikamente zur Verfügung, die die Tagesschläfrigkeit verbessern können. Dazu gehören beispielsweise Modafinil, Pitolisant oder Solriamfetol.

Obstruktive Schlafapnoe und Tagessymptomatik

Bei vielen Patienten mit OSA bestehen tagsüber Symptome. Diese können sich als Tagesschläfrigkeit, Erschöpfung oder Konzentrationsstörungen präsentieren. Durch eine Behandlung der OSA mittels PAP-Therapie (oder alternativen Maßnahmen, siehe oben) beschreiben viele Patienten zumeist auch relativ schnell nach Beginn der Therapie, neben einer Verbesserung des Nachtschlafs auch eine Verbesserung ihrer Beschwerden am Tag.

Bei einem Teil der mittels PAP-Therapie behandelten Patienten bleibt die Tagessymptomatik hingegen bestehen. In aller Regel wird dann zunächst noch einmal die PAP-Therapie polygraphisch oder polysomnographisch überprüft und ggfs. ein anderer Beatmungsdruck, -modus und/oder eine andere Maske eingesetzt. Trotzdem bleiben auch bei optimaler Behandlung der OSA, gemessen an einem normalen AHI, bei einem Teil der Patienten Tagessymptome bestehen.

Anhand der vorhandenen Studien kann davon ausgegangen werden, dass bei 5 -15 % der mittels PAP-Therapie behandelten Patienten weiterhin Tagessymptome bestehen.

Woche	Modafinil 400 mg	Placebo	Ozawade 20mg	Placebo	Sunosi 150 mg	Placebo
4 *	-3,6	-1,1	-5,2	-4,1	-6,1	-2,9
12	-4,5	-1,8	-6,7	-3,3	-7,7	-3,3

Tabelle: ESS-Werte bei Patienten mit Tagesschläfrigkeit und OSA. Veränderungen unter verschiedenen Medikamenten bzw. Placebo. Zusammengesetzte Tabelle mit Daten aus den drei verschiedenen Studien zu den jeweiligen Medikamenten. Für Sunosi wurden auch MWT-Untersuchungen durchgeführt. Hier konnte unter 150 mg/d eine signifikante Verbesserung der mittleren Einschlaflatenz nach 12 Wochen Behandlung um 11 Minuten belegt werden.
**Woche 3 für Ozawade*

Dies wird oftmals als „residuale Tagesschläfrigkeit" bezeichnet. Bei dieser Gruppe von Erkrankten werden eine deutliche Reduktion von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie eine Neigung zur Depression beobachtet.

Der Begriff „residuale Tagesschläfrigkeit" ist aus verschiedenen Gründen nicht zutreffend, da residuale Tagesschläfrigkeit einerseits vorgibt, dass das Symptom „Tagesschläfrigkeit" vorliegt und andererseits darauf hindeutet, dass die Tagesschläfrigkeit in einem kausalen Zusammenhang mit der OSA steht.

Liegt eine „Tagesschläfrigkeit" vor?

Der Begriff bezieht sich in den meisten Publikationen zu diesem Thema auf einen pathologisch erhöhten ESS-Wert. Objektive Messwerte, wie der MSLT hingegen, zeigen an, dass nur bei 20 - 30 % eine pathologisch erhöhte Einschlafneigung mit verkürzter mittlerer Einschlaflatenz von weniger als 8 Minuten (anerkannter Grenzwert) vorliegt (Abbildung 2).

Es besteht also bei der Mehrzahl der Patienten eine Diskrepanz zwischen subjektiver Einschätzung und objektivem Befund. Auch wurde festgestellt, dass bei Patienten mit „residualer Tagesschläfrigkeit" häufig eine sog. Schlaf-Wach-Fehlwahrnehmung vorliegt und Schlaf bzw. Wachheit nicht mehr richtig wahrgenommen werden.

Zudem sind die Ergebnisse in Fragebögen oder Tests zu Fatigue oder kognitiven Defiziten oftmals auffällig.

Somit liegt bei dieser Patientengruppe ein breites Spektrum an Tagessymptomen vor und bei nur einem geringen Teil ist der Begriff der „Tagesschläfrigkeit", gemessen an subjektiven und objektiven Daten, angemessen.

Besteht ein kausaler Zusammenhang?

Es gibt keine ausreichenden Daten, die einen zwingenden Zusammenhang zwischen OSA und Tagesschläfrigkeit bei dieser Patientengruppe belegen. Auch unter Berücksichtigung der bekannten Prävalenz von OSA und von Tagesschläfrigkeit/Einschlafneigung in der Allgemeinbevölkerung besteht die Möglichkeit, dass diese bei beiden Störungen einfach koexistent sind und/oder die Tagesschläfrigkeit bzw. Tagessymptomatik eine andere Ursache als OSA hat.

Es sollte daher immer zuerst eine Differenzierung der beschriebenen Tagessymptomatik erfolgen (siehe oben).

Liegt nun eine chronische Tagesschläfrigkeit vor und wurden andere Ursachen für Tagesschläfrigkeit ausgeschlossen, sollten Therapieoptionen erörtert werden.

Behandlung

Zunächst sollten dem Patienten nicht-medikamentöse Maßnahmen vorgeschlagen werden. Dazu gehört die Einplanung von Tagesschlafzeiten. In der Regel sind kurze (10-20 Min.) Schlafzeiten, vor allem um die Mittagszeit hilfreich und führen zu einer Verbesserung der Wachheit in den Stunden nach dem kurzen Schlaf. Zudem sollten schlafhygienische Maßnahmen und regelmäßiger Ausdauersport sowie ggfs. eine Gewichtsreduktion empfohlen werden.

Häufig sind diese Maßnahmen nur bedingt hilfreich und eine medikamentöse Behandlung wird erforderlich.

In älteren Studien wurde der Einsatz von Modafinil bei Tagesschläfrigkeit und OSA überprüft. Unter Modafinil konnte eine signifikante Reduktion des ESS und Verbesserung des MWT dokumentiert werden (siehe Tabelle). In Europa besteht für Modafinil keine Zulassung für diese Indikation.

Aktuell stehen zwei weitere wachfördernde Medikamente zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit und OSA zur Verfügung: Pitolisant (Ozawade) und Solriamfetol (Sunosi). Die Medikamente unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus. Pitolisant führt zu einer Erhöhung des ZNS-Histamins; Solriamfetol hingegen ist ein selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer. Beide Präparate sind zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit assoziiert mit OSA zugelassen.

In mehreren Studien wurde für Ozawade (20 mg) und für Sunosi (150 mg) eine Reduktion des ESS nachgewiesen (siehe Tabelle).

Die Kontraindikationen und möglichen Nebenwirkungen sind, auch aufgrund ihres unterschiedlichen Wirkmechanismus ebenfalls unterschiedlich und sollten beachtet werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen und Übelkeit.

Fazit

- Es besteht eine hohe Prävalenz für Tagesschläfrigkeit und für eine behandlungsbedürftige Obstruktive Schlafapnoe (5 –15 %).
- Tagessymptome der OSA beinhalten neben Tagesschläfrigkeit auch Müdigkeit, Fatigue und kognitive Störungen.
- Die primäre Behandlung der OSA, eine PAP-Therapie, führt oftmals auch zu einer Verbesserung der Tagessymptome.
- Nur bei einem Teil der OSA-Patienten, die mittels PAP-Therapie erfolgreich behandelt sind, besteht auch objektiv nachvollziehbare Tagesschläfrigkeit.
- Eine differenzierte Betrachtung von Tagesschläfrigkeit und obstruktiver Schlafapnoe ist notwendig. Ein kausaler Zusammenhang ist bisher nicht gesichert.
- Zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit und OSA stehen nicht-medikamentöse und medikamentöse Behandlungen zur Verfügung.
- Für die zugelassenen Medikamente Ozawade und Sunosi konnte in mehreren Studien eine deutliche Verbesserung der Tagesschläfrigkeit gezeigt werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Ulf Kallweit, FEAN**
Zentrum für Narkolepsie, Hypersomnien und Tagesschläfrigkeit und Zentrum für Biomedizinische Ausbildung und Forschung, Universität Witten/Herdecke
Stanford Sleep Epidemiology Research Center, Stanford University, USA.
Dr. rer. nat. Annika Triller
Klinische Schlaf- und Neuroimmunologie, Institut für Immunologie, Universität Witten/Herdecke

www.uni-wh.de
www.narkolepsie-zentrum.de
www.jazzpharma.com

Abb. 1: Unterschenkelorthesen

Infantile Cerebralparese

Diagnostik und Therapiemöglichkeiten

Dr. med. Vera Raile

Prof. Dr. med. Angela M. Kaindl

Dr. med. Markus Bülow

Die infantile Cerebralparese (CP) stellt die häufigste Bewegungsstörung und somit körperliche Behinderung im Kindesalter dar. Die CP ist ein Sammelbegriff für eine heterogene Gruppe von dauerhaften, aber nicht unveränderlichen Bewegungs- und Haltungsstörungen, die durch eine nicht progressive Läsion des sich entwickelnden, unreifen Gehirns verursacht werden.

Aufgrund einer verbesserten Geburtshilfe und neonatologischen Intensivmedizin hat in Europa die Inzidenz und die Schwere des Ausmaßes dieser cerebral bedingten Bewegungsstörung abgenommen, so dass aktuell die geschätzte Inzidenz bei 1.4-1.8 auf 1000 Lebendgeborenen liegt (Sellier, 2016). Die Prävalenz in Schwellen- und Entwicklungsländern liegt dagegen mit 2.95-3.4 auf 1000 Lebendgeburten nahezu doppelt so hoch mit einem höheren Anteil von schwer betroffenen Kindern.

Frühgeborene sind aufgrund von Hirnblutungen und Infektionen die Hauptrisikogruppe. Die Inzidenz der CP korreliert mit dem Geburtsgewicht und liegt in Europa zwischen 0,89 (>2.499 g) bis 42,4 (<1.000 g) pro 1000 Lebendgeburten. Unter Reifgeborenen ist die häufigste Ursache die perinatale Asphyxie und der perinatale Stroke (Prävalenz ca. 1:1100). Bei ca. 1/3 der Kinder scheint die Ätiologie zunächst unklar. In dieser Gruppe spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle, sowohl monogenetische Erkrankungen als auch genetische Prädispositionen (Lewis, 2021).

Morphologisch findet sich bei Frühgeborenen hauptsächlich eine periventrikuläre Leukomalazie (diffuse, aber auch zystische Veränderungen der weißen Substanz). Bei Reifgeborenen ist vor allem die kortikale und tieferliegende grauen Substanz betroffen.

Diagnose

Die Verdachtsdiagnose wird meist vor dem 1. Lebensjahr gestellt. Das klinische Bild ist in den ersten 2 Lebensjahren noch variabel (Muskulatur erst hypoton, dann spastisch). Die Diagnose wird durch die Trias Risikoanamnese, klinische Untersuchung und Bildgebung (cMRT) gestellt. Insbesondere bei unauffälliger Risiko-Anamnese oder Bildgebung sollte eine erweiterte Diagnostik (Genetik, Stoffwechsel) erfolgen (Metz et al, 2022). Auch sollte stets die Genese der Frühgeburtlichkeit mit in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Ein ausführliches Diagnosegespräch mit Vorliegen aller Befunde (cMRT, Genetik) erfolgt in der Regel zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr. In diesem Alter ist auch für die Eltern die Bewegungsstörung offensichtlich, und eine erste Klassifikation des Schweregrads kann erfolgen (siehe Klassifikationen). Durch die Festlegung des Schweregrads kann mit den Eltern frühzeitig die immer im Raum stehende Frage „Kann mein Kind laufen lernen?" thematisiert werden. Neben der Bewegungsstörung und möglichen Komorbiditäten sollten nicht zuletzt die sozialrechtlichen Möglichkeiten besprochen werden (Pflegegeld, Schwerbehindertenausweis, Integrationsstatus).

Die Diagnose einer unheilbaren Erkrankung stellt für die meisten Eltern eine Herausforderung dar. Hierbei kann die Unterstützung durch ein multidisziplinäres Team hilfreich sein – mit dem Ziel, den Eltern Perspektiven aufzuzeigen, die gemeinsam mit ihrem Kind eine bestmögliche Teilhabe am Leben ermöglichen.

Klassifikationen

Die Bewegungsstörung der CP kann neurologisch-topografisch in 4 Gruppen unterteilt werden. Die

spastische CP ist mit ca. 90 % der Fälle die mit Abstand häufigste Unterform. Diese wird zwischen bilateral und unilateral-spastisch unterschieden. Einen kleinen Anteil haben jeweils die dyskinetische und die ataktische CP (Bax, 2005).

Zur Beurteilung der alltagsrelevanten Einschränkungen hat sich jedoch die funktionelle Einteilung der Grobmotorik durch das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) durchgesetzt (Tab. 2) (Palisano, 1997). Die Zuordnung zu einem der fünf GMFCS-Level ist ab dem 2. Geburtstag möglich und sollte regelmässig evaluiert werden. Klinisch geht man davon aus, dass die Kinder sich entsprechend ihres GMFCS-Levels entwickeln. Weitere funktionelle Klassifikationen betreffen die Handfunktion (Manual Ability Classification System, MACS), die Kommunikationsfähigkeit (Communication Function Classification System) und die Schluck-/Essfunktion (Eating and Drinking Ability Classification System).

Häufige Ursachen	Differentialdiagnosen
pränatal: - intrauterine Infektionen (z. B: CMV, Varizellen, Röteln, bakterielle Infektionen/Chorioamnionitis) - intrauteriner Stroke **peri-/postnatal:** Risiko-Frühgeborene < 1.500 g Geburtsgewicht - periventrikuläre Blutung - periventrikuläre Leukomalazie - posthämorrhagischer Hydrocephalus perinataler Stroke perinatale Asphyxie Kernikterus (in Industrieländern selten)	Chromosomenaberrationen Stoffwechseldefekte, z. B. SLC2A1-Mutationen (Glut-1 Defizienz) ZNS-Fehlbildungen, wie z. B. neuronale Migrationsstörungen/ Polymikrogyrie weitere CP-Phänotyp-verursachende Gene/ Mutationen: CTNNB1, TUBA1A, RHOB, ATL1, DHX32, SPAST, FBXO31, ALK

Tab. 1: Ätiologie der Cerebralparese und Differentialdiagnosen

Untersuchung von Kindern mit CP

Die Untersuchung erfolgt interdisziplinär durch Neuropädiater, Therapeuten und Kinderorthopäden und beinhaltet die Bewegungs- und Gangbeobachtung sowie den Gelenkstatus. Die Beweglichkeit der Gelenke wird aktiv und passiv geprüft und mit der Neutral-Null-Methode dokumentiert (Range of Motion, ROM). Des Weiteren erfolgen entwicklungsneurologische und kognitive Untersuchungen.

Komorbiditäten

Komorbiditäten sind bei der CP eher die Regel als die Ausnahme. Je betroffener ein Kind ist (höheres GMFCS-Level), desto höher ist das Risiko für Komorbiditäten. Die Komorbiditäten können das alltägliche Leben so bestimmen, dass die Partizipation stark beeinträchtigt ist. Aktuell gehen wir von folgenden Inzidenzen aus (Novak, 2012):

- Chronische Schmerzen (50 -75 %)
- Intelligenzminderung (50 %)
- Sprachstörungen (40 %)
- Epilepsie (25 – 40 %)
- Muskuloskelettale Pathologien, z. B. Hüftluxation (30 %)
- Verhaltensauffälligkeiten (25 %)
- Schlafstörungen (20 %)
- Funktionelle Blindheit (11 %)
- Hörstörungen (4 %)
- Ernährungsstörung, Gastro-oesophagealer Reflux, Obstipation (Abhängigkeit von einer PEG-Sonde 7 %)

Therapiemanagement

Die CP kann bisher nicht geheilt werden. Präventive Maßnahmen bei drohender Frühgeburt sind die pränatale Medikation mit Magnesium und Kortikosteroiden bzw. die therapeutische Hypothermie bei perinataler Asphyxie Reifgeborener. In den letzten Jahrzehnten haben sich eine Vielzahl neuer Therapieansätze etabliert. Ein systematisches Review von Novak et al. (2020) gibt eine Übersicht, welche Interventionen eine hohe Effektivität erzielen:

Motorische Interventionen, körperliche Aktivität, frühes motorisches und kognitives Lernen, Reduktion der Spastizität, Kontrakturprophylaxe, Hüft-Vorsorge.

Die Klassifikation und Therapiekurven von Heinen et al. (2014) geben einen Überblick, in welchem Alter bestimmte Therapieoptionen zum Einsatz kommen. Durch eine frühzeitige Festlegung eines GMFCS-Levels ist es möglich, mit den Eltern Entwicklungsperspektiven und -risiken zu besprechen. Dies sollte in regelmäßigen Abständen entsprechend der kindlichen Entwicklung erfolgen. Eltern können somit befähigt werden, die Komplexität der Erkrankung zu erfassen und können somit die kindliche Entwicklung bis hin zur Selbständigkeit und Teilhabe unterstützen.

Als besonders wertvoll haben sich gemeinsame Sprechstunden mit Neuropädiatern, Therapeuten und Kinderorthopäden erwiesen, um die aktuelle Therapie- und Hilfsmittel-Versorgung abzustimmen.

Eine Hilfestellung für eine ganzheitliche Betrachtung von Körperfunktionen, Aktivität und Partizipation von Menschen mit Behinderungen stellt die „Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen" (ICF-CY) dar. Mit Einbezug von Körperstrukturen, Körperfunktionen und biopsychosozialen Aspekten können sowohl bei der Anamneseerhebung als auch bei der Formulierung von Therapiezielen die Bereiche Aktivität und Partizipation beleuchtet werden. Die ICF-CY spielt in Deutschland auch sozialrechtlich eine Rolle bei der Genehmigung von Hilfsmitteln.

Funktionelle Therapien

Die Physiotherapie stellt eine langfristige Therapieoption für Kinder mit Cerebralparese dar. Sie dient der Förderung der kindlichen Entwicklung, der körperlichen Aktivität und Partizipation, der Hilfsmittelversorgung und der Kontrakturprophylaxe. Motorische Frühinterventionen im Säuglingsalter - insbesondere der bimanuellen Handfunktion - können aufgrund der Neuroplastizität des kindlichen Gehirns zu langfristig verbesserter Bewegung und Kognition führen. Einige dieser neuen Interventionen sind Baby-CIMT, Baby-bimanual, small steps (Elliason, 2018; Morgan, 2016; Novak, 2020; Jackman, 2021).

Neben der Physiotherapie kommt auch die Ergotherapie insbesondere zur Förderung der bimanuellen Handfunktion zum Einsatz. Störungen des Schluckens, des Sprechens und der Sprache werden mit Logopädie behandelt. Bei fehlender aktiver Sprache werden Systeme der unterstützten Kommunikation angewendet.

Bei allen Therapieformen ist es erforderlich, realistische Therapieziele mit Hilfe der ICF-CY zu formulieren. Ziel sollte ein entwicklungsfördernder Therapieansatz sein mit den Schwerpunkten Selbstständigkeit, Aktivität und Partizipation. Intermittierende Therapiepausen helfen, die kindliche Motivation zu erhalten und elterliche Ressourcen zu stärken.

Mit Beginn der Vertikalisierung (Stehen, Laufen) stellt die Orthesenversorgung bei Kindern mit Cerebralparese eine wichtige Therapiesäule dar. Ziel ist eine Funktionsverbesserung der Bewegung und Korrektur von Fehlstellungen, bei schwer betroffenen Kindern Reduzierung von lagerungsbedingten Fehlstellungen und Kontrakturen. Hierbei gilt das Prinzip „So viel wie nötig, so wenig wie möglich!". Gemeinsam mit Physiotherapeuten und Orthopädietechnikern muss wachstumsbedingt bei jüngeren Kindern alle 6-9 Monate die Orthe-

Level	I	II	III	IV	V
GMFCS (Gross Motor Function Classification System)	Gehen ohne Einschränkung Freizeitaktivitäten/ Sport möglich	Gehen mit Einschränkung Freizeitaktivitäten/ Sport evtl. nur mittels Adaptation	Gehen mit Hilfsmitteln lange Strecken: Rollstuhl	Eigene Mobilität eingeschränkt Rollstuhl, ggf. aktiv angesteuerter E-Rollstuhl	Passiver Transport ggf. aktiv angesteuerter E-Rollstuhl
MACS (Manual Ability Classification System)	Kann ohne wesentliche Schwierigkeiten mit Objekten umgehen	Kann mit Objekten umgehen mit reduzierter Qualität oder Geschwindigkeit	Benutzt Objekte mit Schwierigkeiten	Begrenzte Auswahl leicht handzuhabender Objekte	Kein Gebrauch von Objekten möglich

Tab. 2: Übersicht der 5 Level des GMFCS und MACS im Alter von 6-12 Jahren.

senversorgung neu überdacht und angepasst werden. Hierfür sind umfangreiche Kenntnisse der Biomechanik und des Gangbildes notwendig.

Körperferne Hilfsmittel sollen den Kindern einen erleichterten Zugang zum Alltag bzw. zur Partizipation ermöglichen. Übliche Hilfsmittel für Kinder mit Cerebralparese sind z. B. ein Therapiestuhl, ein Stehständer, eine Gehhilfe, ein Reha-Buggy, ein Aktiv- und/oder ein Elektro-Rollstuhl.

Diese Hilfsmittel erlauben, verschiedene Positionen während des Tagesablaufes einzunehmen, und insbesondere bei schwer betroffenen Kindern (GMFCS IV und V) lagerungsbedingten Deformitäten vorzubeugen. Diese notwendigen Hilfsmittel erfordern eine klare Indikationsstellung, wobei die ICF-Einteilung als Grundlage dienen sollte.

Tonusreduzierende Therapien

Möglichkeiten zur generalisierten Tonusreduktion durch GABAerge Wirkung bieten die orale bzw. intrathekale Gabe von Baclofen sowie alternativ oral Benzodiazepine, Cannabinoide/Dronabinol u. a.. Dadurch kann eine Verminderung der generalisierten Spastik und der Zugewinn an Lebensqualität durch Verbesserung der Sitzfähigkeit, Zunahme der Beweglichkeit, Orthesentoleranz, Schmerzlinderung, Lagerungs- u. Pflegeerleichterung erreicht werden.

Zur lokalen reversiblen Tonusminderung in Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten mit dynamischen Veränderungen sowie in die Parotis bei Sialorrhoe haben sich Botulinumtoxin-Injektionen bewährt.

Eine dauerhafte Reduktion der Spastik wird durch die selektive dorsale Rhizotomie, der operativen Durchtrennung afferenter Nervenwurzeln, die abnormale Signale zu den Efferenzen der Muskeln abgeben, erreicht. Dafür sind gehfähige Kinder im Alter von 3 bis 7 Jahren mit GMFCS-Level I-III (Funk et al., 2015) geeignet.

Orthopädische Maßnahmen

Kinder mit CP haben in Abhängigkeit des GMFCS-Levels ein hohes Risiko für Hüftsub-/luxationen. Das Hip surveillance Programm (Terjesen et al., 2012; Miller et al., 2020; Hägglund et al. 2014) dient dem Ziel diese zu vermeiden, in dem durch regelmäßiges Monitoring mit Röntgenuntersuchungen des Beckens ab dem 2. Lebensjahr und entsprechendem Risiko-klassifizierten Ampelsystem Therapieempfehlungen gegeben werden (Mall et al, 2009, Miller et al. 2020). Orthopädische kontrakturpräventive, meist weichteilige Operationen sowie knöcherne und kombinierte Operationen bei bestehenden Kontrakturen stehen ebenfalls zur Verfügung.

Zusammenfassung

Die CP stellt die häufigste Behinderung im Kindesalter dar und beinhaltet per definitionem eine Bewegungsstörung. Aufgrund häufiger Komorbiditäten ist meist eine Betreuung durch ein multidisziplinäres Team erforderlich. Auch wenn die Erkrankung bisher nicht geheilt werden kann, können Symptome gelindert und Verbesserungen erreicht werden. Eltern von Kindern mit CP tragen eine hohe Belastung. Eine familienzentrierte Betreuung dient sowohl der Förderung der kindlichen Entwicklung mit dem Ziel der Aktivität und Partizipation als auch dem Erhalt der elterlichen psychischen Gesundheit.

Acknowledgments

Unser Dank gilt Fr. Dr. S. Lebek, Oberärztin des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie/ Kinderorthopädin im SPZ der Charité, für das Gegenlesen des Manuskriptes mit fachspezifischen Ergänzungen, sowie Fr. Dr. N. Wilpert für die Ergänzung der genetischen Differentialdiagnosen. Wir bedanken uns ebenfalls bei der Firma Gottinger für die Bereitstellung des Bildmaterials.

Informationen

■ **Dr. med. Vera Raile**
Sozialpädiatrisches Zentrum der Charité
Prof. Dr. med. Angela M. Kaindl
Leitung Sozialpädiatrisches Zentrum und Direktorin Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie
Dr. med. Markus Bülow
Sozialpädiatrisches Zentrum der Charité
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
https://spz.charite.de

■ **Weitere Informationen**
www.netzwerk-cerebralparese.de
http://www.netzwerk-cerebralparese.de/wp-content/uploads/2021/08/GMFCS-Therapiekurven.pdf
https://www.kindernetzwerk.de/downloads/aktiv/2019/2019_02_Therpieverf_CP.pdf
www.gottinger.de

Behandlungsmöglichkeiten der Katzenallergie

Weltweit wird ein Anstieg von Katzenallergien beobachtet, wobei die steigenden Fallzahlen auch ein Problem für die öffentliche Gesundheit darstellen.
Katzenallergiker leiden unter allergischer Rhinokonjunktivitis und bei zunehmender Allergie auch unter allergischem Asthma. Die Meidung von Katzenallergen stellt eine wesentliche Behandlungsmaßnahme dar. Betroffene Patienten sind aber in der Regel nicht bereit ihre Katze abzugeben. Für die Therapie stehen symptomatisch wirkende Medikamente zur Verfügung. Bei besonders betroffenen Patienten kann eine spezifische Immuntherapie erwogen werden; die Allergenität der Katze kann inzwischen auch durch ein spezielles Katzenfutter reduziert werden.

Prof. Dr. med. Randolf Brehler

Katzenallergene zählen weltweit zu den häufigsten Allergieauslösern, die Sensibilisierungsprävalenz in Deutschland steht mit fast 9 % an 3. Stelle hinter der Häufigkeit einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben und Gräserpollen. Klinisch leiden betroffene Patienten unter allergischer Rhinokonjunktivitis (allergischer Schnupfen und Bindehautentzündung) und insbesondere auch an allergischem Asthma. Katzenallergene finden sich hauptsächlich im Speichel und in Hautepithelien von Katzen. Die Allergene der Katze sind gut charakterisiert worden. Das wichtigste Allergen (Majorallergen) ist Fel d 1, gegen das fast alle Katzenallergiker sensibilisiert sind. Da andere Katzenallergene eine Ähnlichkeit (Homologie) zu anderen Tierallergenen aufweisen (bestimmte Allergene gehören beispielsweise zu einer Familie, die als Lipocaline bezeichnet werden), können Katzenallergiker im Sinne von Kreuzreaktionen auch auf Hund, Pferd, Rind, Haase, Maus, etc. allergisch reagieren. Für die Behandlung wird Katzenallergikern als erste und wichtigste Maßnahme in der Regel die Meidung von Katzenallergen empfohlen. Viele Katzenhalter mit einer diagnostizierten Allergie folgen der Empfehlung nicht und riskieren damit das Fortschreiten der allergischen Erkrankung - und damit insbesondere die Entwicklung eines schweren Asthmas. Ein Problem stellen auch die Katzenallergene in der häuslichen Umgebung dar, die sich nur sehr schwer entfernen lassen. Selbst wenn das Haustier zwischenzeitlich abgegeben wurde, halten sich die Allergene hartnäckig. Das Allergen findet sich im Hausstaub und verbleibt aufgrund guter Schwebeeigenschaften über lange Zeit in der Luft. Das erklärt, weshalb Katzenallergiker in Räumen Allergiesymptome entwickeln, auch wenn das Tier schon geraume Zeit nicht mehr anwesend ist. Weiterhin haften Katzenallergene an Textilien und werden so in Bereiche verschleppt, in denen sich ansonsten keine Katzen aufhalten. Gezeigt werden konnte, dass auch in öffentlichen Verkehrsmitteln, in Büros, in Hotels aber auch in Schulen Katzenallergen in relevanten Konzentrationen nachgewiesen werden kann. Die Katzenallergenkonzentration an diesen Orten reicht aus, um bei Allergikern Beschwerden auszulösen. Zur Therapie können zunächst rein symptomatisch wirkende Medikamente wie beispielsweise Antihistaminika und topische Kortikosteroide zur Anwendung kommen. Bei Asthma muss mit Asthmamitteln (in der Regel inhalative Kortikosteroide und inhalative Beta-Mimetika) behandelt werden. Die genannten Medikamente unterdrücken die jeweilige Symptomatik – nehmen jedoch keinen Einfluss auf die Allergie als solche.

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Katzenallergenen ist die einzige Therapie mit einem dauerhaften Effekt - auch über das Therapieende hinaus. Die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie mit Katzenallergen wurde in überwiegend kleinen Studien belegt. Reduziert wird die Symptomatik durch Katzenallergen und reduziert wird auch der Verbrauch an symptomatisch wirkenden Medikamenten. Da allerdings auch (insbesondere bei der subkutanen Immuntherapie mit Katzenallergen) schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurden, wird diese Form der Therapie in Deutschland nur in Ausnahmefällen empfohlen. Als Indikation gilt z. B. die nicht vermeidbare berufliche Belastung bei Tierärzten, Tierpflegern, etc.

Publiziert wurde eine klinische Studie, in der 40 Katzen- und 21 Hundeallergiker mit dem jeweiligen Tierallergen behandelt wurden. Das Allergen wurde in diesem Falle subkutan alle 4 Wochen unter Verwendung einer Infusionspumpe im Rahmen einer 4-stündigen Infusion verabreicht[1]. Im Ergebnis war eine signifikante Abnahme für die behinderte Nasenatmung (nasale Obstruktion), das Naselaufen (Rhinorrhoe), Niesreiz, Husten und Dyspnoe (Atemnot) bereits nach einem Monat zu verzeichnen; der Therapieeffekt hielt in den folgenden Monaten an. Auf die allergiebedingte Augensymptomatik wurde allerdings kein signifikanter Effekt berichtet. Insgesamt war in dieser Studie die Wirkung der Therapie mit Katzenallergen besser als die Wirkung der Therapie mit Hundeallergen. Die subkutane Infusion von Allergenen ist bislang nur eine experimentelle

Behandlungsform. Größere, aussagekräftige Studien fehlen und müssen zeigen, ob diese Form der Allergenverabreichung tatsächlich Vorteile gegenüber der klassischen spezifischen Immuntherapie bietet.

Neuer Therapieansatz mit biotechnologisch hergestellten IgG-Antikörpern gegen Katzenallergen

Im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie bildet das Immunsystem unter anderem sogenannte blockierende IgG-Antikörper, die im Blut nachgewiesen werden können. Diese IgE-Antikörper binden an das Allergen und verhindern, dass das Allergen von spezifischen IgE-Antikörpern erkannt wird, was Voraussetzung für die Auslösung der allergischen Reaktion ist. Damit sind spezifische IgG-Antikörper gegen Allergene neben anderen Mechanismen für die Wirkung der allergenspezifischen Immuntherapie von Bedeutung. Solche allergenspezifischen IgG-Antikörper können heute auch biotechnologisch hergestellt werden. Aktuell wird im Rahmen von klinischen Studien überprüft, ob solche biotechnologisch hergestellten IgG-Antikörper, die gegen das Hauptallergen der Katze gerichtet sind, Katzenallergiker ausreichend vor allergischen Reaktionen bei Katzenkontakt schützen können. In einer präliminären Studie konnte bereits durch eine einzige Injektion solcher Katzen IgG-Antikörper bei Katzenallergikern eine weitgehende Unempfindlichkeit gegen Katzenallergene erzielt werden[2]. In dieser Studie waren 36 Patienten mit dem künstlich hergestellten IgG-Antikörper gegen Katzenallergen und 37 mit Placebo behandelt worden. Innerhalb von 8 Tagen kam es bei den mit den Antikörpern behandelten Patienten zu einer bedeutenden Verminderung ihrer Allergiebeschwerden; der Effekt hielt über viele Wochen an. Die verabreichten Antikörper konnten auch im Nasensekret nachgewiesen werden und blockierten hier die Bildung von entzündungsfördernden Botenstoffen. Solche synthetisch hergestellten allergenspezifischen IgG-Antikörper stellen im Prinzip eine neue Klasse von biologischen Medikamenten (Biologika) dar. Ob diese Form der Therapie zukünftig in großem Stil angewendet wird hängt davon ab, ob die aktuell in Deutschland laufende Studie die vermutete Wirksamkeit der Therapie belegen kann.

Die „hypoallergene" Katze

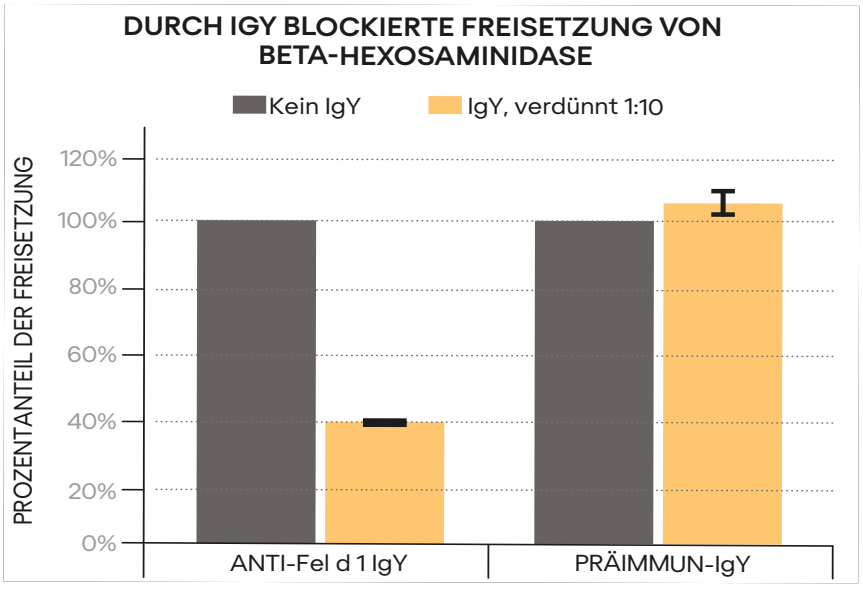
Weitere Therapieansätze zielen darauf ab, das allergene Potential der Katze zu senken. Dazu kann die Katze selbst mit Katzenallergen behandelt werden. Diese Therapie hat das Ziel, dass die in der Katze gebildeten IgG-Antikörper gegen das katzeneigene Allergen an das Allergen binden und später die Erkennung des Allergens durch IgE-Antikörper des Allergikers verhindert. Im Rahmen von Studien wurden den Katzen mit künstlich hergestelltem Katzenallergen (Fel d 1) in Kombination mit speziellen virusähnlichen Partikeln, die dem Allergen zur Verstärkung der Wirkung zugesetzt wurden, behandelt[3].

95 % der Menschen, die sensibilisiert für Katzenallergene sind, reagieren auf das Hauptallergen Fel d1, einem Sekretglobulin. Mit dem Anti-Fel d1 Immunglobulin Y (IgY) wurde ein Antikörper entwickelt, der aktives Fel d1 im Katzenspeichel reduzieren kann. Basierend auf der Erkenntnis, dass polyklonale Bindungen die Allergenität von Fel d1 neutralisieren können, wurde in einer in vitro und ex vivo Studie die Wirksamkeit von aus Eigelb gewonnenem Immunglobulin Y (IgY) untersucht. Hühner produzieren von Natur aus IgY gegen Antigene oder Pathogene in der Umgebung und übertragen das IgY in die Eier, um ihrem Nachwuchs so eine passive Immunität zu verleihen.
Es zeigte sich, dass IgY das Allergen dosisabhängig neutralisiert.

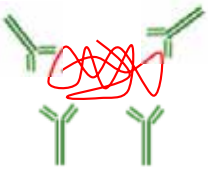
Die Katzen bildeten die gewünschten IgG-Antikörper gegen das eigene Allergen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Allergenität so behandelter Katzen deutlich reduziert war. Die behandelten Tiere nahmen durch diese Therapie keinen Schaden. Erkrankungen im Sinne von Autoimmunerkrankungen durch Abwehr gegen körpereigene Bestandteile wurden nicht beobachtet. Die so behandelten Katzen lösten bei Katzenallergikern deutlich weniger Allergiebeschwerden aus als vor der Behandlung[4]. Diese Versuche haben gezeigt, dass das Hauptallergen der Katze in einem so behandelten Tier „neutralisiert" werden kann. Ein anderer Weg könnte die Züchtung allergenarmer Katzen sein (auf dem amerikanischen Markt wird eine hypoallergene Katze unter dem Namen „Allerca" angeboten). Bei dieser Katze ist das Hauptallergen leicht verändert. Studien, die den angeblichen Effekt belegen sind bislang aber nicht publiziert worden.

Die „hypoallergene" Katze durch spezielles Katzenfutter

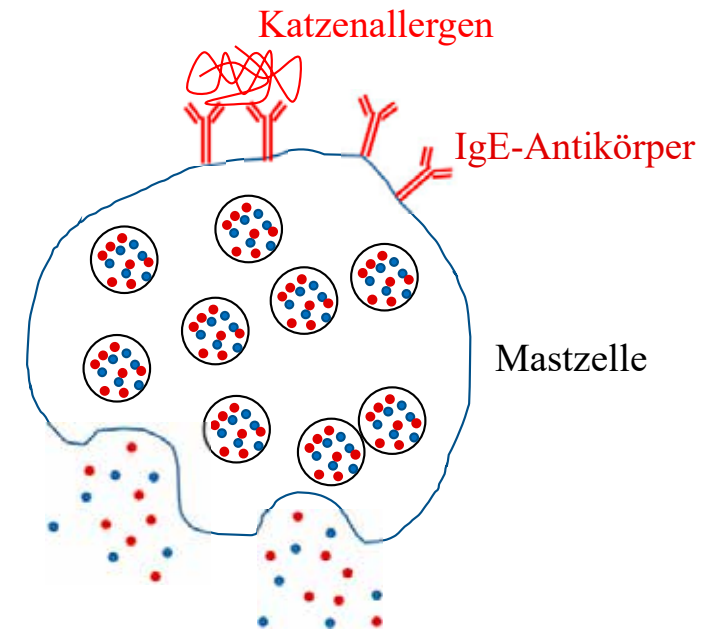
Die Allergenität von Katzen zu reduzieren gelingt auch mit speziellen Antikörpern, die dem Katzenfutter zugesetzt werden. Bei der Immuntherapie der Katze bildet die Katze selbst die Antikörper ge-



Ergebnisse der Beta-Hexosaminidase-Analyse für Eier aus Studien zur blockierenden Wirkung unter Verwendung von Eiern von gegenüber Fel d1 zur Produktion von Anti-Fel d1 immunisierten Hühnern (immun) sowie Eiern der gleichen Hühner vor der Exposition gegenüber Fel d1 (präimmun). B-Hexosaminidase ist ein Indikator für Degranulation und die Freisetzung von Mediatoren und ihre Konzentration wird als Prozentanteil der Ausgangskonzentration von kontrollierten Proben angegeben, welche ohne Antikörper inkubiert wurden. Diese Darstellung zeigt, dass die für Fel d1 spezifischen Antikörper der Eier die Degranulation verringerten, wohingegen nicht spezifische Eier-Antikörper dies nicht taten.



Katzenallergen mit blockierenden Antikörpern, die die Allergenbindung an IgE-Antikörper verhindern



Mediatoren, die allergische Reaktionen auslösen

gen ihr eigenes Allergen. Entsprechende Antikörper, können der Katze mit dem Futter verabreicht werden, was ebenfalls die Allergenität der Katze reduziert. Diese spezifischen Antikörper werden von Hühnern produziert, die durch die Immunisierung Antikörper bilden, die dann aus dem Eigelb gewonnen werden[5]. Auch auf dem deutschen Markt ist dieses spezielle Katzenfutter erhältlich, dessen Wirksamkeit und Effektivität in Studien belegt wurde.

Zunächst wurden 6 Katzen über 2 Wochen entweder mit einem Standardfutter gefüttert oder mit Futter, dem die in Hühnern produzierten Antikörper zugesetzt worden waren. Täglich wurden mehrfach die Fel d 1-Konzentrationen im Speichel der Katzen analysiert. In einer zweiten Studie wurden 4 männliche und 5 weibliche Katzen zunächst mit Standardfutter gefüttert, im Anschluss über 4 Wochen mit Standardfutter oder mit dem speziellen mit Antikörpern angereicherten Futter. Beginnend mit der 2. Woche nach Futterumstellung kam es zu einer Reduktion der Katzenallergenkonzentration im Speichel der Katzen um knapp 30 %. Im 2. Teil der Studie war ein signifikanter Abfall (24 %) der Fel d 1-Konzentration im Speichel ab der 3. Woche der Futterumstellung zu verzeichnen. Der Abfall wurde bei 80 % der Katzen beobachtet. Der Effekt wurde in einer weiteren Studie abgesichert[6]. Bei 106 Katzen konnte eine signifikant verminderte Konzentration des Katzenallergens durch Fütterung mit dem speziellen Katzenfutter belegt werden. In einer klinischen Studie, die an Katzenallergikern durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass mit dem speziellen Katzenfutter gefütterte Katzen bei Allergikern zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerdesymptomatik führte[7].

Fazit

Die Häufigkeit der Katzenallergie hat dazu geführt, dass in den letzten Jahren neue Therapieansätze entwickelt wurden. Da die etablierte allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Katzenallergen mit Risiken verbunden sein kann, wird diese Form der Behandlung nur in speziellen Ausnahmefällen empfohlen. Aktuell werden Studien mit biotechnologisch hergestellten IgG-Antikörpern, die gegen Katzenallergen gerichtet sind, durchgeführt. Andere Behandlungsmaßnahmen zielen auf die Katze selbst ab. Möglich ist die Behandlung der Katze im Sinne einer Vakzinierung mit Katzenallergen. Verfügbar ist auch in Deutschland ein Katzenfutter, das mit Antikörpern gegen Katzenallergen angereichert ist. In Studien wurde belegt, dass Katzen durch Fütterung mit dem Spezialfutter einen Teil ihrer Allergenität verlieren.

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Randolf Brehler**
Klinik für Hautkrankheiten
Ambulanz für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Straße 58
D-48149 Münster
www.ukm.de

■ **Weitere Informationen**
Nestlé Purina PetCare
Deutschland GmbH
PRO PLAN LIVECLEAR
Albert-Latz-Straße 6
D-53879 Euskirchen
proplan.liveclear@purina.nestle.com
www.purina.de

Literatur:
1. Uriarte SA, Grönlund H, Wintersand A, Bronge J, Sastre J. Clinical and immunologic changes due to subcutaneous immunotherapy with cat and dog extracts using an ultrarush up-dosing phase: a real-life study. J Investig Allergol Clin Immunol. Published online November 25, 2020:0. doi:10.18176/jiaci.0656
2. Shamji MH, Singh I, Layhadi JA, et al. Passive Prophylactic Administration with a Single Dose of Anti–Fel d 1 Monoclonal Antibodies REGN1908–1909 in Cat Allergen–induced Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(1):23-33. doi:10.1164/rccm.202011-4107OC
3. Thoms F, Jennings GT, Maudrich M, et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(1):193-203. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.050
4. Thoms F, Haas S, Erhart A, et al. Immunization of Cats against Fel d 1 Results in Reduced Allergic Symptoms of Owners. Viruses. 2020;12:288. doi:10.3390/v12030288
5. Satyaraj E, Li Q, Sun P, Sherrill S. Anti-Fel d1 immunoglobulin Y antibody-containing egg ingredient lowers allergen levels in cat saliva. J Feline Med Surg. Published online July 16, 2019:1098612X19861218. doi:10.1177/1098612X19861218
6. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, Cramer K, Sherrill S. Reduction of active Fel d1 from cats using an antiFel d1 egg IgY antibody. Immunity, Inflamm Dis. 2019;7(2):68-73. doi:10.1002/iid3.244
7. Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. Allergy. 2019;74(S107):5-17. doi:10.1111/all.14013

Morbus Pompe – eine seltene Glykogenspeicherkrankheit

Morbus Pompe ist eine seltene Erkrankung, die den lysosomalen Speicherkrankheiten zugeordnet wird. Ursächlich ist ein genetischer Defekt des Enzyms α-1,4-Glukosidase (Glucosidase alpha acid (GAA)), der entweder in einem völligen Fehlen oder einer verminderten Aktivität resultiert. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen.

Morbus Pompe ist eine seltene Muskelerkrankung. Bei der schweren infantilen Form versterben die Kinder aufgrund einer hypertrophen Kardiomyopathie im ersten Lebensjahr. Bei der später auftretenden juvenilen oder adulten Form der Erkrankung steht die proximale Muskelschwäche im Vordergrund.

Die Erkrankung wurde nach dem niederländischen Mediziner Joannes Cassianus Pompe benannt. Im Jahre 1932 wurde Pompe auf das Krankheitsbild aufmerksam.

Joannes Cassianus Pompe war schon 35 Jahre alt, als er seine Dissertation am Nachmittag des 15. Mai 1936 in Amsterdam verteidigte. Die Dissertation „Cardiomegalia glycogenica" erfasste schon im Titel das Wesentliche der nach ihm benannten Erkrankung. Morbus Pompe kann in jedem Lebensalter auftreten und wird je nach Schweregrad in die frühe (IOPD: infantile onset Pompe Disease) und die späte (LOPD: late onset Pompe Disease) Verlaufsform unterteilt. Man spricht in Abhängigkeit von der Erstmanifestation der Symptome von der juvenilen oder adulten Form der Erkrankung. Bei Jugendlichen (juveniler Morbus Pompe) und Erwachsenen (adulter Morbus Pompe) ist der Verlauf unterschiedlich und nicht vorhersehbar. Es können sowohl milde als auch schwere Verläufe auftreten. Symptomatisch zeigt sich eine fortschreitende Muskelschwäche, insbesondere der Atem- und der Skelettmuskulatur. Juvenile und adulte Patienten erkranken nie an einer Kardiomyopathie; bei diesen Patienten ist hauptsächlich die Skelettmuskulatur betroffen. Zunächst ergreift die Erkrankung die rumpfnahen großen Muskelgruppen. Die Patienten bemerken als Erstes, dass das Treppensteigen schwerfällt oder das Aufstehen sich schwieriger gestaltet. Die Gehfähigkeit geht im Laufe der Zeit ganz verloren; zudem wird häufig eine Maskenbeatmung für die Schlafzeiten notwendig (Abb. 2). Bei der schwersten Form der Erkrankung, der infantilen Form, lagern die Kinder in allen Muskeln Glykogen ein. Am Herzmuskel entsteht eine hypertrophe Kardiomyopathie (Abb. 1), die lebenslimitierend ist; kein Kind wird ohne Behandlung älter als ein Jahr.

Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt

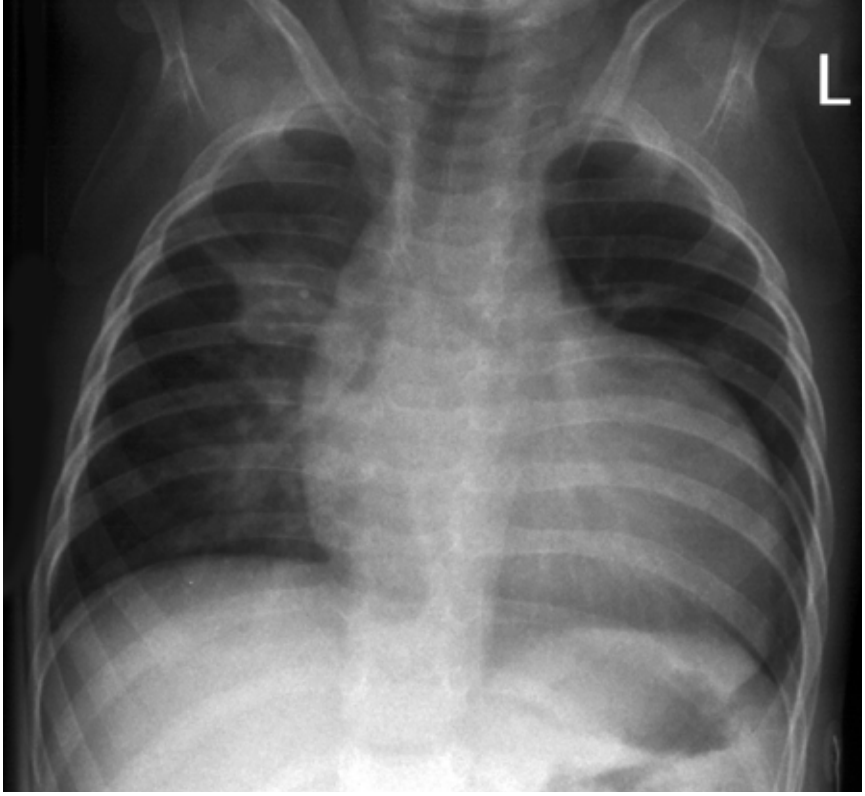


Abbildung 1: Schwere hypertrophe Kardiomyopathie mit deutlich vergrößertem Herz bei einem Mädchen mit infantiler Pompe-Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter von 9 Monaten.

Abbildung 2: Erwachsener LOPD Patient. Nach der am Anfang proximal betonten Muskelschwäche kommt es zu einem Verlust von Muskelmasse (muscle wasting) und der Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung während des Schlafes.

IOPD (infantile onset Pompe Disease)

- Kardiomegalie
- Herzrhythmusstörungen
- Herz- und Ateminsuffizienz
- Schwere Muskelschwäche/Verlust des Muskeltonus
- Häufige Atemwegsinfektionen
- Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und Gedeihstörung

LOPD (late onset Pompe Disease)

- Respiratorische Insuffizienz
- Muskelschwäche in Beinen und Hüften
- Fortschreitender Verlust der motorischen Fähigkeiten
- Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen
- Keine kardiale Beteiligung
- Unterschiedlicher und nicht einheitlicher Verlauf

Diagnostik

Bei der infantilen Verlaufsform lässt sich eine Verdachtsdiagnose häufig schon aufgrund der Symptomatik und der schnellen Progression der Erkrankung stellen.

Bei der weiterführenden Labordiagnostik wird zunächst das Enzym Kreatinkinase (CK) bestimmt. Betroffene Kinder zeigen eine CK-Erhöhung um die 1000 U/l. Deutlich höhere CK-Werte machen eine Pompe-Erkrankung unwahrscheinlich. Weiterhin wird die Aktivität des bei Morbus Pompe fehlenden bzw. in unzureichender Menge gebildeten Enzyms α-1,4-Glukosidase bestimmt (GAA-Enzymaktivität). Bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutbildes finden sich Vakuolen in den Lymphozyten (Abb. 3).

Eine Diagnosesicherung erfolgt über eine ergänzende genetische Untersuchung.

Pathophysiologie

Nach dem Tod von Joannes Cassianus Pompe im Jahre 1945 dauerte es noch Jahrzehnte bis die Ursache der Erkrankung gefunden wurde: Das Fehlen der sauren Glukosidase, einem Glykogen-abbauenden Enzym im Lysosom. Das Fehlen des Enzyms beruht auf Mutationen im Gen der sauren Glukosidase. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Glykogen ist eigentlich ein zytoplasmatisch lokalisiertes Molekül. Überalterte Glykogenmoleküle werden aber in das Lysosom importiert und dort durch die saure Glukosidase abgebaut. In der Elektronenmikroskopie einer Muskelbiopsie eines Pompe-Patienten sieht man sehr eindrucksvoll die massive Ansammlung von Glykogen, das nicht mehr abgebaut werden kann. Die Ansammlung kann sich so weit ausweiten, dass die lysosomale Membran reisst und das Glykogen aus der Organelle austritt. Die massive Vergrösserung der Lysosomen und das herausdrängende nicht abgebaute Material stören die Zytoarchitektur der kontraktilen Elemente der Muskelzelle, sodass Aktin und Myosin nicht mehr ineinandergreifen können und die Kontraktilität verringert wird. Klinisch findet sich ein sehr muskelhypotones Kind, der Herzmuskel reagiert auf die verringerte Muskelkraft mit einer starken Hypertrophie.

Enzymfunktion

Kinder mit einer infantilen Pompe-Erkrankung haben praktisch keine Restfunktion des Enzyms mehr. Wenn das Protein gar nicht gebildet werden kann (z. B. aufgrund von 2 Stop-Mutationen), spricht man von CRIM-negativen Patienten (CRIM = cross-reacting immuno material). CRIM-negative Patienten haben eine besonders schlechte Prognose.

Bei nicht komplett erloschener Enzymfunktion verläuft die Pompe-Erkrankung milder. Hier gilt: Je höher die Restfunktion des Enzyms, desto langsamer verläuft die Erkrankung.

Therapieansätze

Seit 2006 steht mit dem Wirkstoff Alglucosidase alfa ein erstes Medikament zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung. Dabei handelt es sich um rekombinant hergestellte menschliche saure Glukosidase. Das Medikament wird alle 2 Wochen als Infusion über einige Stunden verabreicht.

Der Wirkmechanismus dieser sogenannten Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) basiert auf einer Besonderheit lysosomaler Enzyme. Diese verfügen als Glykoproteine in ihrem Kohlenhydratanteil über eine spezielle chemische Modifikation, eine Phosphorylierung einer oder mehrerer Mannose-Reste. Diese chemische Modifikation ist wie eine Farbkodierung, die der Zelle hilft, lysosomale Enzyme auch wirklich und ausschließlich ins Lysosom zu transportieren. Da im normalen Zellstoffwechsel etwa 10 % der lysosomalen Enzyme fehlgeleitet und nach extrazellulär sezerniert werden, gibt es an der Oberfläche jeder

Zelle Mannose-6-Phosphat Rezeptoren, die die verlorengegangenen lysosomalen Enzyme binden und in das Lysosom zurücktransportieren. Dieses wird bei der ERT therapeutisch ausgenutzt. Wird das funktionsfähige rekombinante Enzym infundiert, bindet es an Mannose-6-Phosphatrezeptoren an der Zelloberfläche und wird von dort internalisiert und in das Lysosom transportiert, wo es das körpereigene defekte Enzym ersetzt. Diese Möglichkeit des einfachen Organell-Targetings über die Mannose-6-Phosphat Modifikation ist der Grund dafür, dass heute viele lysosomale Erkrankungen behandelbar geworden sind. Das gilt jedoch nicht für Erkrankungen, bei denen das defekte Enzym an anderer Stelle in der Zelle lokalisiert ist.

Die Enzymersatztherapie war ein Meilenstein in der Behandlung der Pompe-Erkrankung. Kinder mit infantiler Form starben nicht mehr vor dem ersten Geburtstag. Allerdings zeigte der überwiegende Teil der kleinen Patienten trotz Therapie einen schweren Krankheitsverlauf. Viele der ersten behandelten Kinder lagen nach einigen Jahren bewegungsunfähig am Respirator (Hahn et al. 2015).

Als ursächlich galten u.a. eine Entwicklung von Antikörpern gegen das Medikament besonders bei CRIM-negativen Patienten, geringe Phosphorylierung des Medikaments sowie ein gestörter intrazellulärer Transport bei stark vorgeschädigten Zellen. Versuche einer möglichst frühzeitigen Diagnose und der immunsuppressiven Therapie vor Antikörper-Entwicklung verbesserten die Situation etwas und sind in den aktuellen Leitlinien zusammengefasst (Hahn et al. 2020).

Mit der ersten Generation der Therapeutika ist es im Idealfall möglich, den weiteren Progress der Erkrankung zu verhindern, aber es war und ist nicht möglich, verlorengegangene motorische Fähigkeiten zurückzuholen (Toscano and Schoser 2013).

Demnächst sind neue Therapien zu erwarten. Zwei Hersteller haben die Zulassung einer modifizierten Enzymersatztherapie beantragt (Amicus Therapeutics: Erwachsene Patienten; Sanofi: Kinder und Erwachsene). Bei dieser 2. Generation von Medikamenten wird das Enzym höher phosphoryliert, um eine bessere Aufnahme in den Muskel zu erreichen. Auch der Ansatz einer zusätzlichen Stabilisierung des Enzyms in der Blutbahn durch die Komedikation eines Chaperons ist sehr vielversprechend. Erste eigene Behandlungserfahrungen zeigen, dass die neue Generation von Medikamenten der ersten deutlich überlegen ist.

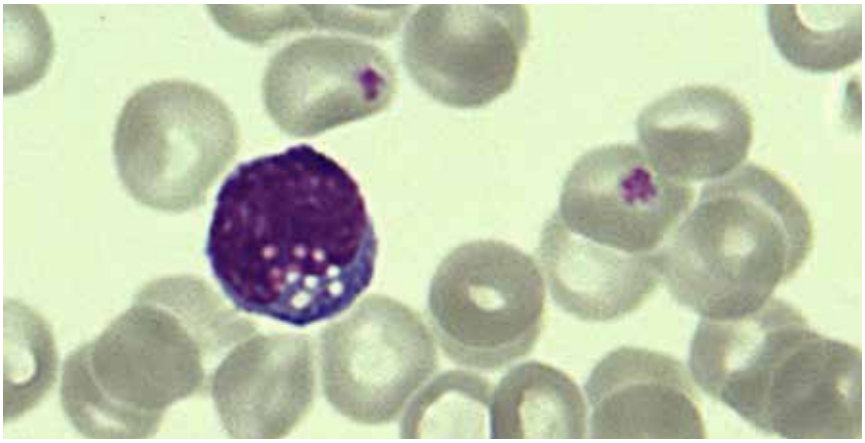


Abbildung 3: Lymphovakuolen im Blutausstrich derselben Patientin (siehe Abb. 1) vor Therapiebeginn im Alter von 10 Monaten. Die Patientin verstarb im Alter von 17 Jahren an Spätfolgen der Erkrankung.

Fazit

Die sichere Diagnose Morbus Pompe erfolgt über die GAA-Enzymaktivität mit anschließender genetischer Bestätigung.

Die infantile Form ist die schwerste und stark lebenslimitierend. Betroffene Kinder versterben unbehandelt bereits vor Vollendung des ersten Lebensjahres an Herzversagen im Rahmen einer hypertrophen Kardiomegalie. Je frühzeitiger die Erkrankung diagnostiziert wird, desto besser das Outcome. Seit 2006 steht therapeutisch eine erste Enzymersatztherapie zur Verfügung. Neue Enzymersatztherapien sind in Kürze zu erwarten. Über eine zusätzliche Stabilisierung und eine besondere Formulierung wird eine bessere Aufnahme in die Muskelzellen erreicht.

Eine frühzeitige Diagnose und somit eine rechtzeitig eingeleitete Therapie können die weitere Progression der Erkrankung positiv beeinflussen. Sind die kontraktilen Elemente der Muskelzellen erstmal durch ausgetretenes Glykogen auseinandergedrängt worden, ist diese Progression mit allen damit verbundenen körperlichen und neurologischen Ausfällen nicht mehr rückgängig zu machen. In einigen Ländern gibt es ein Neugeborenenscreening auf die Pompe-Erkrankung. Mit sich verbessernden Therapien wird man auch in Deutschland über die Einführung eines Neugeborenenscreenings nachdenken müssen.

Literatur:

Hahn, A., J. B. Hennermann, M. Huemer, C. Kampmann, T. Marquardt, E. Mengel, W. Muller-Felber, N. Muschol, M. Rohrbach & F. Stehling (2020) Diagnosis and Care of Infants and Children with Pompe Disease. Klin. Padiatr.2020 Febr. 18 doi:10.1055/a-1110-7335.

Hahn, A., S. Praetorius, N. Karabul, J. Diessel, D. Schmidt, R. Motz, C. Haase, M. Baethmann, J. B. Hennermann, M. Smitka, R. Santer, N. Muschol, A. Meyer, T. Marquardt, M. Huemer, C. Thiels, M. Rohrbach, G. Seyfullah & E. Mengel (2015) Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. JIMD Rep, 20, 65-75.

Toscano, A. & B. Schoser (2013) Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol, 260, 951-9.

Informationen

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

■ **Weitere Informationen**
www.orpha.net

Abb. 1: Apherese-Behandlung

Die Pathopherese am Beispiel umweltmedizinischer Erkrankungen

Aphereseverfahren werden bei verschiedenen autoimmun-bedingten und chronisch-entzündlichen Erkrankungen therapeutisch eingesetzt, um spezifische Pathogene aus dem Blut zu entfernen. Die therapeutische Apherese ist ein gut untersuchtes und etabliertes Verfahren, welches sich auch in der umweltmedizinischen Praxis durchgesetzt hat. Die „Pathopherese" reduziert auf verträgliche Weise belastende Umweltschadstoffe und entzündungsauslösende Eiweißkomplexe.

Dr. med. Harald Burgard

Einleitung

Entzündliche Prozesse („silent inflammations") verlaufen meistens schleichend mit schwerwiegenden Folgen. So kann die chronische Inflammation zu Diabetes, Gefäßverkalkungen, Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen führen.

Chronische Entzündungen bedingen eine vermehrte Ausschüttung von Cortisol (primäres Stresshormon der Nebennierenrinde), was in der Folge den Blutzuckerspiegel anhebt. Um den Blutzucker im Normbereich zu halten, schüttet die Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin aus. Geschieht dies über einen längeren Zeitraum, kann es zur peripheren Insulinresistenz kommen, und in der Folge zu Diabetes. Cortisol und Entzündungsstress haben weiterhin einen negativen Einfluss auf das LDL-Cholesterin und die Blutgefäße und bedingen die Bildung freier Radikale, was u. a. zur Atherosklerose führen kann.

Zudem schwächen chronische Entzündungen das körpereigene Immunsystem. Entartete Zellen werden nicht mehr erkannt und folglich nicht beseitigt. Zwei spezifische Zelllinien sind mit dieser Aufgabe betraut. Diese werden bei chronischen Entzündungen entweder nicht mehr ausreichend gebildet, oder sie sind vorhanden, aber nicht ausreichend aktiv. Oft liegt auch eine Kombination aus beidem vor. Weiterhin aktivieren die systemischen entzündlichen Prozesse Abwehrzellen des Gehirns, die dort eine lokale Entzündungsreaktion auslösen können. Neurologische Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose aber auch das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS/ME) werden in diesem Zusammenhang diskutiert.

Wird der Körper dauerhaft „gestresst" können sich auch autoimmun-bedingte Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis, Lupus oder Morbus Wegener entwickeln. Hinzu kommen die allgemeinen Entzündungsreaktionen mit überschießender Bildung freier Radikale, erhöhter Gerinnungsneigung, reduzierter Mikrodurchblutung, erhöhtem Verbrauch von Mikronährstoffen, Übersäuerung mit erhöhter Bildung von LDH und Verschiebung des Lactat-Pyruvat-Quotienten, anhaltender Produktion von entzündungsauslösenden /-fördernden Immunkomplexen, Störung der mitochondrialen Atmungskette und ATP-Mangel.

Einige Patienten sind nach einer Covid-19-Erkrankung und/oder einer neuartigen, genbasierten Impfung gegen SARS-CoV-2 über Monate mit massiver Müdigkeit, Muskelschmerzen und anderen

weitreichenden Beschwerden konfrontiert. Bei diesen Patienten konnten verschiedene autoimmune Antikörper nachgewiesen werden, die sich gegen Muskel- und Nervengewebe richten und dieses gezielt schädigen. Durch die therapeutische Apherese bzw. Pathopherese lassen sich diese Antikörper senken und korrelativ die Beschwerden mit nur wenigen Behandlungen signifikant bessern.

Kausale Therapie statt Symptombehandlung

Eine monokausale diagnostische Betrachtungsweise ist bei vielen chronischen Erkrankungen nicht ausreichend, denn häufig finden sich eine Vielzahl kombinierter Ursachen und Belastungen bei einem Krankheitsbild. Das diagnostische Vorgehen erfordert vom Behandler eine ausführliche Anamnese, Sichtung aller bereits vorliegenden Befunde, eine körperliche Untersuchung mit entsprechenden Laborparametern sowie das Verständnis für ganzheitliche Zusammenhänge und mögliche umweltmedizinische Ursachen. Beim Patienten potentiell vorhandene entzündliche Prozesse müssen identifiziert und differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Weiterhin sollten Veränderungen im Stuhl (z. B. Dysbiose, leaky-gut-Syndrom, Blut, Entzündung) sowie diverse Entzündungsmarker, Stoffwechselparameter, Standard- und Spezialwerte, Eiweißausscheidung, Nebennierenfunktion und Eluat (Filterrückstände, Abb. 2) auf Umweltgifte, Schadmetalle, zirkulierende Immunkomplexe etc. differentialdiagnostisch kontrolliert werden. Das erfordert vom Behandler viel Erfahrung und eine ganzheitliche medizinische Fachkenntnis.

Ob ein Patient letztendlich erkrankt oder nicht, korreliert in erster Linie mit der jeweiligen genetischen Disposition, welche auch einen entscheidenden Einfluss auf die individuelle Entgiftungsfähigkeit nimmt. Es ist bekannt, dass die verschiedenen Entgiftungsenzyme bei 10 – 50 % der Menschen nicht angelegt oder nicht vollständig aktiv sind. Somit ist diese Patientenklientel eine Risikogruppe für Erkrankungen durch Umweltgifte. Inwieweit ererbte Anlagen an- oder auch wieder ausgeschaltet werden, hängt maßgeblich von epigenetischen Faktoren ab wie zum Beispiel der individuellen Stressbelastung, Schadstoffexposition, Strahlung und/oder Lärm im privaten und beruflichen Umfeld. Die jeweilige Toleranzschwelle ist in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung. Wird diese durch einen Auslöser (z. B. Infektion, Impfung, Unfall) überschritten, verändert sich die immunologische Situation nachteilig. Eine frühzeitige Diagnostik und Basistherapie mittels Pathopherese kann chronischen Entzündungen, Stoffwechselstörungen und anderen Entgleisungen prophylaktisch begegnen – mit dem Ziel einer weitgehenden Reduktion/Beseitigung der multifaktoriellen Ursachen. Wenn die individuelle Belastungsschwelle wieder unterschritten wird, kann der Körper regenerieren. Bei bestimmten Erkrankungen ist neben der Pathopherese eine begleitende medikamentöse und symptomatische Therapie erforderlich.

Umweltschadstoffe

Schadstoffe und Umweltoxine mit denen wir täglich konfrontiert werden, nehmen einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die individuelle und allgemeine Gesundheit – mit der Folge einer „schleichenden Intoxikation". Umweltgifte haben nicht nur eine toxische, sondern auch eine immunologische und oft auch eine hormonähnliche (disruptive, blockierende oder stimulierende) Wirkung. Diese Gruppe von Toxinen war therapeutisch lange Zeit nicht zugänglich.

Mit der Doppelfiltrations-Apherese (Meise Medizintechnik GmbH, Abb. 3) können heutzutage die meisten Umweltgifte eliminiert werden. Zudem werden Entzündungsbotenstoffe (Zytokine, Erregertoxine) bzw. entzündungsauslösende und -unterhaltende zirkulierende Immunkomplexe signifikant reduziert.

Bei der Pathopherese wird Blut aus einer Armvene des Patienten entnommen, das kontinuierlich zu einem Separator fließt, der die Blutzellen vom toxinbeladenen Plasma trennt (Abb.1, Abb.3). Das Plasma wird zu einem Filter geleitet, der das Blut von den oben genannten Belastungsfaktoren reinigt. Das gereinigte Plasma wird über die Armvene der gegenüberliegenden Seite wieder in den Körper zurückgeführt, während die Giftstoffe im Filter zurückbleiben und als sogenanntes „Eluat" ausgespült werden. Das Eluat ist bei jedem Menschen höchst individuell, sowohl hinsichtlich des Aussehens als auch in Bezug auf die Zusammensetzung (Abb. 2). Im Labor werden die darin enthaltenen Schadstoffe wie zum Beispiel Formaldehyd, Toluol, Dioxine, aber auch Detergentien wie zum Beispiel Mikroplastik, Parabene und Biozide wie zum Beispiel DDE, DDT, Glyphosat, Dichlovos, PCB, PCP, Permethrine, und toxische Metalle z. B Aluminium, Blei, Cadmium, Gadolinium und Quecksilber nachgewiesen. Auch Viruspartikel, Pilz- und Bakterientoxine und die bereits erwähnten zirkulierenden Immunkomplexe können entfernt und im Eluat detektiert werden.

Neben der Analyse der unterschiedlichen Substanzen im Eluat werden nach einer gewissen Zeit die initial auffälligen Laborparameter erneut kontrolliert. Auf diese Weise lässt sich eine ausreichende Absenkung der ursächlichen Auslöser (z. B. Entzündungen, Leberbelastungen, Störungen im Stoffwechsel und der Energiebildung, autoimmune Antikörper, hohe Radikalbelastungen, chronisch-aktive Erregerbelastungen) diagnostisch belegen. Die Wirkung der Pathopherese beruht auf den Gesetzen der Thermodynamik und dem Streben des Organismus, in allen Kompartimenten des Körpers gleiche Konzentrationen zu erhalten. Zunächst werden die oben genannten Belastungen im Blut, Lymphsystem und Bindegewebe reduziert. Damit sinkt deren Konzentration in diesen Kompartimenten. Die Zellen von Fettgewebe, Leber, Nerven, Nieren und anderen

Abb. 2: Sehr dunkles Eluat

Abb. 3: Bei den Filtrationsverfahren wird das Blutplasma über eine Hohlfaser-Kapillare abgetrennt.

inneren Organen stellen einen Ausgleich her, indem belastende Stoffe in Kompartimente mit niedrigeren Konzentrationen abgegeben werden. Daher empfehlen wir generell am Anfang zwei Pathopherese-Sitzungen. In der Folge verringert sich die Toxin-Konzentration im Blut zunehmend, was indirekt auch zur Entgiftung anderer Organsysteme führt.

Einige weitverbreitete Krankheitsbilder wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis sprechen sehr rasch auf die Pathopherese an. Patienten berichten schon nach einigen Behandlungen einen Rückgang von Schmerzen und Gelenksteifigkeit. Auch bei der autoimmunen oder toxischen Polyneuropathie, einer häufig vorkommenden Nervenstörung mit Missempfindungen, stellt die Pathopherese eine klare evidenzbasierte Indikation dar. Die ursächlichen Autoantikörper werden aus dem Blut und letztlich aus dem Nervengewebe herausgewaschen.

Das in Industrieländern zunehmend an Bedeutung gewinnende Krankheitsbild „Multiple Chemical Sensitivity Syndrome" (MCS) wird durch eine Überladung des Organismus mit Umweltschadstoffen verursacht und ist von schweren Unverträglichkeitsreaktionen gekennzeichnet, die in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können. Die klinische Überempfindlichkeit gegen verschiedenste Chemikalien sinkt oftmals in dem Maße, wie der Körper durch die therapeutische Apherese von allgegenwärtigen Umweltschadstoffen entlastet wird. Ein zusätzlicher Wirkmechanismus der Pathopherese ist die nachweislich verbesserte Durchblutung (Rheologie, Mikrozirkulation) in der Endstrombahn, wo Sauerstoff und Nährstoffe an die Zellen abgegeben werden.

Mögliche Indikationen:

- Autoimmunerkrankungen:
  Rheumatoide Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis, Lupus Erythematodes, Multiple Sklerose, Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
- Autoantikörperbildung nach Covid-19-Erkrankung und/oder Impfung gegen SARS-CoV-2
- Alzheimer-Demenz und Morbus Parkinson
- Multiple Chemikalienunverträglichkeiten (MCS)
- Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
- Borreliose als Spätborreliose mit schweren Krankheitsverläufen, die konservativ nicht mehr beherrschbar sind
- Altersbedingte Makuladegeneration – trockene Verlaufsform
- Diabetisches Fuß-Syndrom
- CFS/ ME

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Pathopherese ist gut verträglich und wirkt sich allgemein positiv auf alle Organsysteme aus. Seltene Nebenwirkungen sind leichter und nur vorübergehender Schwindel und/oder Blutdruckabfall. Ebenso können für einige Stunden leichte Schwellungen an Händen, Füßen und Augenlidern auftreten. Eine sehr seltene, bei uns bislang nie aufgetretene, Nebenwirkung kann die allergische Reaktion auf Heparin sein. Abgesehen davon können die üblichen Begleiterscheinungen der Venenpunktion auftreten (Bluterguss, Nachblutung, Nervenirritation). Diesen lokalen Nebenwirkungen kann mit einem stabilen Wundverband begegnet werden. Bei akuten Infekten und weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen raten wir von einer Pathopherese ab.

Fazit

In westlichen Industrieländern wird eine Zunahme von chronischen Erkrankungen beobachtet, die in vielen Fällen auf Umweltbelastungen zurückzuführen sind. Mit jeder Pathopherese werden vorhandene Pathogene reduziert. Entzündungs- und Autoimmunmarker wie CRP, ECP, anti-CCP-Ak, RF, Schilddrüsen-Ak u.v.m. können nachhaltig gesenkt werden. Das führt oft schon nach wenigen Behandlungen zu spürbaren Verbesserungen.

Die Therapie komplexer Belastungen aus dem Bereich der Umweltmedizin erfordert neben der Sachkenntnis des Therapeuten auch Compliance des Patienten. Mithilfe der Pathopherese können aus dem Gewebe krankheits- und entzündungsauslösende Schadstoffe, Zytokine, Immunkomplexe und autoimmune Antikörper herausgefiltert werden.

Ist die Toleranz des Immunsystems durch Pathopherese wiederhergestellt, bleiben Symptomatik und Laborwerte langfristig stabil. Das Prinzip der Pathopherese ist etabliert, in der alltäglichen Praxis umsetzbar und in seiner Wirkung belegt.

Es besteht ein bundesweites Netzwerk von spezialisierten Anwendern der therapeutischen Apherese, die sich in ihrer fachlichen Expertise austauschen und ergänzen.

Informationen

Dr. med. Harald Burgard
Facharzt für Innere Medizin
Provinzialstr. 59
66787 Wadgassen
www.drburgard.de

Meise Medizintechnik GmbH
Im Gewerbepark 6
58579 Schalksmühle
www.meise.com

Pooling-Verfahren zum Nachweis von SARS-CoV-2 in Humanproben

Einleitung

Das Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gehört zur Familie der Coronaviren und wird in die Gattung Betacoronavirus eingeordnet. Das neuartige Coronavirus hat seinen Ursprung in China, in der Stadt Wuhan, Provinz Hubei. Es löste Ende des Jahres 2019 eine Infektionswelle aus, die sich im Land und weltweit rasch ausbreitete und im März 2020 den Status einer Pandemie erreichte. Wenige Tage nach der ersten Meldung über ein gehäuftes Auftreten von Patienten mit Pneumonie unklarer Ursache in Wuhan wurde SARS-CoV-2 als ursächlicher Erreger von chinesischen Wissenschaftlern identifiziert. Die von SARS-CoV-2 ausgelöste Erkrankung wurde COVID-19 genannt.

Seit dem ersten Auftreten von SARS-CoV-2 ist das Virus mehrfach mutiert, sodass bis zum April 2022 fünf Virusvarianten bekannt sind, die als „besorgniserregend" gelten. Eine Virusvariante wird z. B. dann als besorgniserregend bezeichnet, wenn sie das Erbmaterial des Virus so verändert, dass es zu einer höheren Infektiosität kommt.

Der Hauptübertragungsweg von SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme winziger virushaltiger Tröpfchen, sogenannten Aerosolen, die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen entstehen. Laut Robert Koch-Institut beträgt die Inkubationszeit für SARS-CoV-2 je nach Virusvariante 4-6 Tage (Median). Durch die unspezifischen und zum Teil stark variierenden Symptome lassen sich keine Aussagen zu einem einzigen typischen Krankheitsverlauf machen. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann symptomlos verlaufen oder von schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod geprägt sein. Häufigste Symptome sind Fieber, Husten, Schnupfen sowie eine Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns. Schwere Krankheitsverläufe treten hauptsächlich bei älteren Personen und Personen mit bestimmten Vorerkrankungen auf, wurden aber auch bei jüngeren Personen oder Personen ohne Vorerkrankung beschrieben.

In Deutschland werden ca. 10 Prozent der gemeldeten Fälle (bis Februar 2021 berücksichtigt) hospitalisiert. Hiervon wurde der Anteil der Hospitalisierten, die auf Intensivtherapiestationen behandelt wurden, auf 33 % geschätzt. Die Letalität in der ersten Infektionswelle wird mit 6,2 % angegeben, diese schwankt aber sehr stark zwischen den verschiedenen Altersgruppen.

Laut Infektionsschutzgesetz sind ein Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion, die Erkrankung, sowie der Tod im Zusammenhang mit COVID-19 meldepflichtig. Demnach lagen im April 2022 die Fallzahlen in Deutschland bei über 21.849.000 Erkrankten, von denen über 130.000 Patienten verstorben sind. Seit Beginn der Pandemie gibt es weltweit 500.000.000 bestätigte Infektionen mit SARS-CoV-2 sowie über 6.000.000 Todesfälle.

Diagnostik akuter SARS-CoV-2-Infektionen

Bei der Bekämpfung der COVID-19-Pandemie spielt die Labordiagnostik eine entscheidende Rolle. Die dabei angewandte Teststrategie unterliegt fortlaufenden Anpassungen.

Die Methode der Wahl zur Feststellung einer akuten Infektion ist der Direktnachweis viraler RNA über Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR). Die WHO-Leitlinie zur Labordiagnos-

Kristin Maria Meyer-Schlinkmann, PhD

Dr. rer. nat. Robert Kulis-Horn

tik fordert PCR-Nachweise von mindestens zwei spezifischen Gensequenzen des SARS-CoV-2, um Infektionen verlässlich zu identifizieren und von anderen Coronavirus-Infektionen abgrenzen zu können. Schätzungen zur Sicherheit der PCR-Analyse gehen von einer Sensitivität von 99 % und einer Spezifität von mindestens 99,5 % aus. Die PCR-Analytik ermöglicht auch bei asymptomatischen Verläufen einen Erregernachweis.

Eine Corona-PCR kann aus verschiedenen Materialien (Körpersubstanzen) durchgeführt werden. Um diese Materialien zu gewinnen, stehen unterschiedliche Entnahmearten zur Verfügung. Am weitesten verbreitet ist die Analytik aus Probenmaterial der oberen Atemwege. Die Referenzmethode der Probenentnahme für den Nachweis von SARS-CoV-2 aus dem oberen Respirationstrakt stellt der Nasopharynx-Abstrich (Nasen-Rachen-Abstrich) dar. Alternative Abstrichmethoden stellen der Oropharynx-Abstrich (Rachenabstrich), der Abstrich des Nasenvorhofes oder eine Kombination beider Abstriche (erst Rachen, dann Nase) dar. Die Abstriche können nach der Entnahme entweder trocken oder in einem Transportmedium ins Labor überführt werden. Ob ein Abstrich trocken oder in einem Medium transportiert wird, hängt von dem Laborgerät ab mit dem die Analytik durchgeführt wird. Ein weiterer Aspekt bei der Wahl des Abstriches ist die zusätzlich geplante Analytik: Ist beispielsweise parallel die Virusanzucht in Zellkultur geplant, muss ein spezielles Transportmedium verwendet werden.

Eine Corona-PCR kann auch aus Probenmaterial der unteren Atemwege durchgeführt werden. Hierfür können bronchoalveoläre Lavage, Bronchiallavage, Sputum (bei Patienten mit produktivem Husten) oder Trachealsekret verwendet werden. Neben den vorgestellten Probenmaterialien kann auch alternatives Material wie Speichel oder Rachenspülwasser für eine PCR verwendet werden.

Gurgeltest als Alternative

Um Rachenspülwasser zu gewinnen, wird der sogenannte „Gurgeltest" durchgeführt. Dieser ist bereits für die Diagnostik anderer Viren – z. B. Influenza – bekannt und schmerzfrei in der Anwendung. Hierbei wird 30-60 Sekunden mit Leitungswasser oder einer bestimmten Kochsalzlösung gegurgelt. Am besten wird direkt nach dem Aufstehen am Morgen gegurgelt, bevor etwas gegessen oder getrunken wird. Nach dem Gurgeln wird die Rachenspülflüssigkeit in einem Röhrchen oder einem Gefäß aufgefangen. Im Labor wird die Flüssigkeit dann ebenfalls mittels RT-PCR untersucht. Bisherige Untersuchungen zur PCR aus Rachenspülwasser sind vielversprechend und sprechen für eine hohe Sensitivität der Gurgeltests. Allerdings sind Verdünnungseffekte denkbar und die Anzahl der Studien ist bisher begrenzt sowie wenig vergleichbar (z. B. unterschiedliche Gurgellösungen).

Pooling

Aufgrund eines Mangels an Testkapazitäten und zur Senkung der Kosten für Corona-Testungen wird immer wieder die Anwendung von Pooling-Verfahren diskutiert – und auch angewendet (z. B. Lolli-Test in NRW-Grundschulen). Beim Pooling werden mehrere Proben gemeinsam analysiert – ist der Pool negativ werden hierdurch Kapazitäten gespart, ist der Pool positiv werden alle separat zurückgehaltenen Einzelproben zusätzlich getestet. Daraus ergibt sich, dass das Pooling besonders bei einer niedrigen Inzidenz sinnvoll sein kann. Bei einer hohen Inzidenz müssen zu viele Pools aufgelöst werden, was zum einen zu einer Zeitverzögerung bei der Ergebniserstellung führt und aber auch das Labor vor logistische Herausforderungen stellt, da alle Proben eines Pools separat archiviert werden müssen, um dann auch als Einzelprobe dem jeweiligen Pool zugeordnet werden zu können.

Die Idee des Poolings von Humanproben ist nicht neu. Sie wird beispielsweise routinemäßig bei Blutspendediensten durchgeführt, um Infektionen des Spenderbluts mit HIV, HCV, Syphilis usw. auszuschließen.

Speziell zum Pooling von Corona-Proben wurde der Frankfurt Adjusted COVID-19-Test (FACT) entwickelt. Bei dieser Art von Pooling werden sogenannte Mini-Pools mit jeweils fünf Abstrichen erstellt. Zunächst wird der trockene Abstrich einzeln in einem Röhrchen mit Flüssigkeit ausgeschüttelt, um eine Rückstellprobe zu gewinnen. Anschließend wird der Abstrich mit vier weiteren Abstrichen in ein Pool-Röhrchen überführt und erneut in Flüssigkeit ausgeschüttelt. Dabei soll es zu keiner signifikanten Abnahme der Viruskonzentration vom ersten Röhrchen zum Pool-Röhrchen kommen.

Alternativ ist es auch möglich, direkt zwei Abstriche beim Patienten abzunehmen. Ein Abstrich wird zusammen mit den Abstrichen weiterer Patienten in einem Pool-Röhrchen ausgeschüttelt, der zweite Abstrich wird separat archiviert. Ist das Pool-Ergebnis positiv, wird anschließend der zweite Abstrich des Patienten für die Einzeltestung verwendet.

Prinzipiell ist auch das Poolen von mehr als fünf Abstrich-Proben denkbar (20-30 Abstriche, abhängig von der Dicke des Abstrichtupfers, je Pool) – allerdings sollte die Pool-Größe immer von der aktuellen Inzidenz abhängig sein, denn je niedriger die Inzidenz ist, desto mehr Abstriche können sinnvoll gepoolt werden. Für größere Pools eigenen sich insbesondere trockene Abstriche, da diese gemeinsam in einem relativ geringen Volumen (wenige Milliliter Flüssigkeit) ausgeschüttelt werden können, sodass es nur zu sehr kleinen Verdünnungseffekten kommt. Beim Pooling von Gurgeltests wird eine definierte Menge Rachenspülwasser in einem Pool-Gefäß zusammengeführt. Die verbleibende Flüssigkeit wird als Individualprobe archiviert, sodass weder im Vorfeld noch nachträglich im Fall eines positiven Pool-Ergebnisses eine erneute Probenentnahme erfolgen muss.

Der Gurgeltest und das Poolen der Rachenspüllösungen hat sich bisher in Deutschland nicht durchgesetzt wird aber ausgetestet – z. B. im Rahmen der „WICOVIR"-Studie, die in Regensburg initiiert wurde. Im benachbarten Österreich wird unter dem Motto „Alles gurgelt" der Gurgeltest und das anschließende Pooling der Flüssigkeiten erfolgreich zur Corona-Diagnostik angewendet.

Informationen

■ **Kristin Maria Meyer-Schlinkmann, PhD**
Leitung Studienzentrum
Dr. rer. nat. Robert Kulis-Horn
Analytische Leitung Molekulardiagnostik / Infektions-PCR
MVZ Labor Krone GbR
Medizinal-Untersuchungsstelle im Regierungsbezirk Detmold
Siemensstraße 40
32105 Bad Salzuflen
www.laborkrone.de

SARS-CoV-2 – PCR-Massenscreening

Das Erfolgsprojekt der Stadt Wien

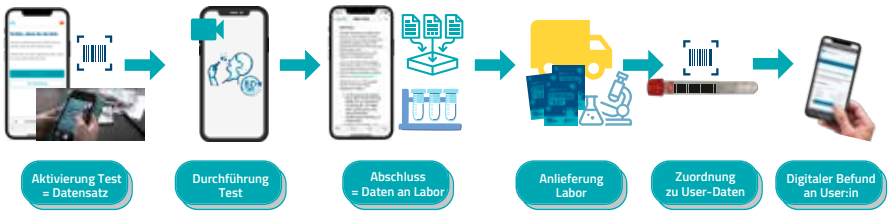
Um in der Corona-Pandemie das Infektionsgeschehen effektiv kontrollieren und eindämmen zu können, ist eine systematische Testung der Bevölkerung mittels Direktnachweis viraler RNA über RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion) von zentraler Bedeutung. Der PCR-Test gilt als das zuverlässigste Verfahren, um eine Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 frühzeitig nachzuweisen. Das Frühstadium der Infektion verläuft schleichend und unbemerkt auf immunologischer Ebene. In dieser präsymptomatischen Phase ist der infizierte Patient hochansteckend. Die Inkubationszeit von Viren ist individuell unterschiedlich und definiert die Zeitspanne von der Ansteckung bis zum Beginn der Erkrankung. In einer Meta-Analyse wurde die mittlere Inkubationszeit auf 5,8 Tage (95 % Konfidenzintervall 5,0 - 6,7 Tage) berechnet.

Asymptomatische Personen entwickeln keine Krankheitssymptome - wissen also nichts von Ihrer Infektion mit dem neuartigen Coronavirus - und sind dennoch hochinfektiös. Ein regelmäßiges Massenscreening mit dem Goldstandardverfahren PCR kann diese Personen frühzeitig identifizieren. Somit ist eine konsequente Testung der gesamten Bevölkerung von enormer Relevanz, um die Ausbreitung des Virus zu verhindern. Der Virus-Direktnachweis mittels PCR bleibt die zuverlässigste Variante aller zur Verfügung stehenden Testverfahren. Insbesondere in Schulen, Universitäten, Kliniken oder großen Betrieben ist eine tägliche Testung sinnvoll, um das Infektionsgeschehen zu überwachen. Massenscreenings mit hoher Sensitivität erlauben eine Beurteilung von bestehenden Infektionsketten und verhindern durch eine schnelle Diagnostik weitere Infektionen.

Der PCR-Einzelnachweis ist kosten- und zeitintensiv. In der Regel wird beim Arzt eine Probe aus den Schleimhäuten der Atemwege entnommen. Der Abstrich erfolgt durch den Mund von der Rachenwand und/oder über die Nase aus dem Nasen-Rachenraum. Aus den tiefen Atemwegen können Proben über die Entnahme von Sekret aus der Luftröhre gewonnen werden. Alternativ können die Humanproben aber auch nicht invasiv aus dem Speichel der Patienten isoliert werden.

In Deutschland werden mangelnde Labor- und Testkapazitäten, nicht nachvollziehbare Infektionsketten und unsichere Testergebnisse mit Antigen-Schnelltests in Schulen und Betrieben beklagt. In Österreich reagierte man 2021 mit einem bis dato einzigartigen Pilotprojekt auf die rasante Ausbreitung von SARS-CoV-2. Die Testkapazität für COVID-19-PCR-Tests lag in Wien Anfang 2022 bei 800.000 Analysen pro Tag. Dieser Rekordwert konnte mit dem Massenscreening-Projekt „Alles gurgelt" realisiert werden. Dabei wurde das zuverlässige PCR-Testverfahren mittels Gurgeltests mit einer digitalen Technologie und einem innovativen Gesamtkonzept von Labor und Logistik kombiniert. Das Unternehmen LEAD Horizon entwickelte die moderne Technologie zum schnellen und sicheren Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2.

Das Projekt „Alles gurgelt" hat sich in Wien seit Januar 2021 bewährt und konnte durch ein schnelles Massenscreening die Infektionsketten durchbrechen, Inzidenzen und Hospitalisierungsraten senken - einhergehend mit einem insgesamt positiven Einfluss auf die allgemeine soziale und wirtschaftliche Situation. Für die Diagnostik von bis zu 800.000 Proben am Tag für Privatpersonen, Unternehmen und öffentliche Einrichtungen wurde in Wien in kurzer Zeit eine hochkomplexe Logistik und eine enorme Analysekapazität aufgebaut. Die mit einem QR-Code versehenen Test-Sets konnten kostenfrei bei bestimmten Logistik-Partnern (z. B. Apotheken und Drogerien) abgeholt und nach Testung wieder abgegeben werden. Eine Web-App führte den Anwender unkompliziert und verständlich durch die einzelnen Schritte des Verfahrens. Zum Einsatz kamen unkomplizierte Gurgeltests – gegurgelt wurde unter Videoanleitung mit Unterstützung einer Web-App vor dem Computer oder dem Smartphone.



Die digitale Lösung von LEAD Horizon ermöglicht Laboren effizient zu arbeiten und personelle Ressourcen zu schonen. Mit online-Aktivierung durch die Testperson erhält das Labor umgehend die Information über den bevorstehenden Eingang der Probe. Bei Verdacht auf eine Corona-Infektion (z. B. durch Kontakt mit einem positiv getesteten Patienten) kann das in der Web-App angegeben werden. Diese Proben werden dann im Vorfeld aussortiert, separat untersucht und nicht dem Poolverfahren zugeführt.

Testverfahren:

1. Einmalige online-Registrierung.
2. Web-App führt den Anwender durch das Testverfahren.
3. Probenabgabe bei den jeweiligen Logistikpartnern (z. B. Apotheken, Drogerien).
4. Schnellstmöglicher Transport ins medizinische Labor (zweimal täglich).
5. Digitaler Befund innerhalb eines Tages.

Der im Pooling-Verfahren generierte Laborbefund wird in maximal 24 Stunden zugestellt. Bei dem sogenannten Pooling werden im Labor mehrere Patientenproben in demselben Teströhrchen gleichzeitig untersucht. Die Pooling-Analyse ist eine seit Jahrzehnten in der Transfusionsmedizin etablierte Methode. Dank der extrem hohen Sensitivität der PCR-Analytik kann dabei selbst eine nur schwach positive Probe im Pool ermittelt werden. Bei einem positiven Pool-Ergebnis, werden die im Pool befindlichen Proben einzeln per PCR-Analyse überprüft, um den jeweiligen positiven Patienten zu identifizieren.

Der PCR-Gurgeltest ist günstig, einfach durchzuführen und liefert schnell zuverlässige Befunde. Der Gesundheitsdienst (MA 15) der Stadt Wien hat die Ergebnisse der Teststrategie in Relation zum Rest von Österreich ausgewertet und die deutlichen Einsparungen im Gesundheitswesen (Hospitalisierungsraten, Akutbehandlungen und Long-Covid-Patienten) sowie die umfassenden volkswirtschaftlichen Aspekte in einer Publikation mit Stand vom 14. 2. 2022 veröffentlicht. Bis Februar 2022 wurden in Österreich 25 Millionen Gurgeltest mit dem Verfahren von LEAD Horizon (www.lead-horizon.com) durchgeführt. Das Angebot soll im 3. Quartal 2022 auch in Deutschland zur Verfügung stehen. Mit regelmäßigen PCR-Kontrollen können vulnerable Gruppen geschützt und unnötige Quarantäne-Zeiten vermieden werden.

Aortenklappenchirurgie

Chirurgische und kathetergestütze Behandlungsverfahren

In Europa und Nordamerika ist die Aortenklappenstenose der häufigste Klappenfehler. Da die Genese überwiegend eine altersbedingte Degeneration der Klappe ist, steigt die Prävalenz dieses Klappenfehlers Demographie-analog kontinuierlich an und liegt bei Patienten im Alter über 75 Jahren bei ca. 3 %. Rheumatische Erkrankungen, abgelaufene Infektionen (Endokarditiden) oder angeborene Fehlbildungen (bicuspide Aortenklappe) sind seltener Ursache einer Aortenklappenstenose. In Deutschland wurden 2019 (vor der Covid-19 Pandemie) 33.554 isolierte Aortenklappeneingriffe durchgeführt, in 9.233 Fällen als chirurgischer Aortenklappenersatz (surgical aortic valve replacement [sAVR]) und in 24.321 Fällen als kathetergestützte Aortenklappenimplantation (trancatheter aortic valve implantation [TAVI]). Aortenklappeneingriffe (sAVR plus TAVI) waren somit nach der Bypassoperation die zweithäufigste Prozedur am Herzen.

Prof. Dr. med.
Jochen Börgermann

Wie wird eine Aortenklappenstenose festgestellt?

Die Diagnose einer Aortenklappenstenose wird durch klinische Symptome, echokardiographische Kriterien und Auskultation (Abhören des Herzens) gestellt. Die Herzauskultation ermöglicht die Erfassung von pathologischen Herzgeräuschen, die auf krankhafte Veränderungen der Herzklappen hinweisen können.

Klinische Zeichen der Aortenklappenstenose:

- Schmerzen und/oder Engegefühl in der Brust
- Luftnot bei Belastung
- Schwindel, seltener auch Synkopen
- Palpitationen (Herzstolpern, Herzrhythmusstörungen)
- schnelle Ermüdbarkeit und reduzierte Belastungsfähigkeit

Auskultatorisch ist ein Herzgeräusch während der Austreibungsphase des Herzens typisch, das sogenannte crecendo-decrecendo Systolikum. Dabei korreliert die Lautstärke des Systolikums bei der Auskultation mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose (Zunahme des turbulenten Flusses).

Mit der Echokardiographie wird die Diagnose der Aortenklappenstenose validiert, der Schweregrad quantifiziert und sekundäre Veränderungen wie linksventrikuläre Hypertrophie (Wandverdickung des Herzens) oder eine Veränderung der linksventrikulären Pumpfunktion erfasst. Die Funktion der anderen drei Herzklappen und begleitende Pathologien der Aorta können gleichzeitig evaluiert werden.

Echokardiographische Kriterien für eine hochgradige Aortenklappenstenose:

- Gradient über der Aortenklappe[3] ≥ 40 mmHg
- Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe[3] ≥ 4 m/s
- Klappenöffnungsfläche ≤ 1 cm^2
- Klappenöffnungsflächenindex ≤ 0,6 cm^2/m^2 Körperoberfläche

Von dieser Form der Aortenklappenstenose mit hohem Gradienten müssen seltenere Formen mit niedrigem Fluss und damit niedrigem Gradienten abgegrenzt und durch weitere Untersuchungen in ihrem Schweregrad quantifiziert werden.

Die zeitnahe Behandlung der Aortenklappenstenose ist entscheidend!

Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose haben eine äußerst schlechte Prognose (Abb. 1).

Viele Patienten versterben bereits im ersten Jahr der Erkrankung am plötzlichen Herztod. Vor diesem Hintergrund ist sowohl die schnelle Diagnosestellung als auch ein sehr zeitnaher Aortenklappenersatz für die lebensbedrohten Patienten entscheidend.

Asypmtomatische Patienten müssen engmaschig beobachtet werden und bei Prädiktoren, die für einen ungünstigen Verlauf sprechen (hohes Alter, Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion, Zunahme des Gradienten über der Aortenklappe und/oder der linksventrikulären Hypertrophie sowie Erhöhung der natriuretischen Peptide im Blut), ebenfalls frühzeitig einem Klappenersatz zugeführt werden.

Mechanische oder biologische Klappenprothese?

Bei der Wahl zwischen mechanischer und biologischer Prothese muss zwischen dem Blutungs-/Thrombembolierisiko und einer potentiell erneut notwendigen Operation bei Prothesendegeneration abgewogen werden. Jüngere Patienten sind immunkompetenter als ältere, was höchstwahrscheinlich der Grund für die schnellere Degeneration von biologischen Prothesen in jüngeren Patienten ist. Eine konkrete Altersgrenze ist in diesem Zusammenhang nicht beschrieben. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass ab einem Alter zwischen 65 und 70 Jahren die Überlebensrate bei Verwendung von biologischen Prothesen höher ist. Entsprechend empfehlen die europäischen Leitlinien die Implantation einer biologischen Prothese in Aortenposition ab einem Alter von 65 Jahren (Klasse IIaC Empfehlung). Neben der Prothesendegeneration gilt es Risiken abzuwägen, die im Zusammenhang mit der notwendigen Antikoagulation bei mechanischen Aortenklappen stehen. So kann bei Nebenerkrankungen, die die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern erforderlich machen und damit das Blutungsrisiko erhöhen (z. B. Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen), die Verwendung einer biologischen Prothese vorteilhaft sein, um eine zusätzliche orale Antikoagulation zu verhindern.

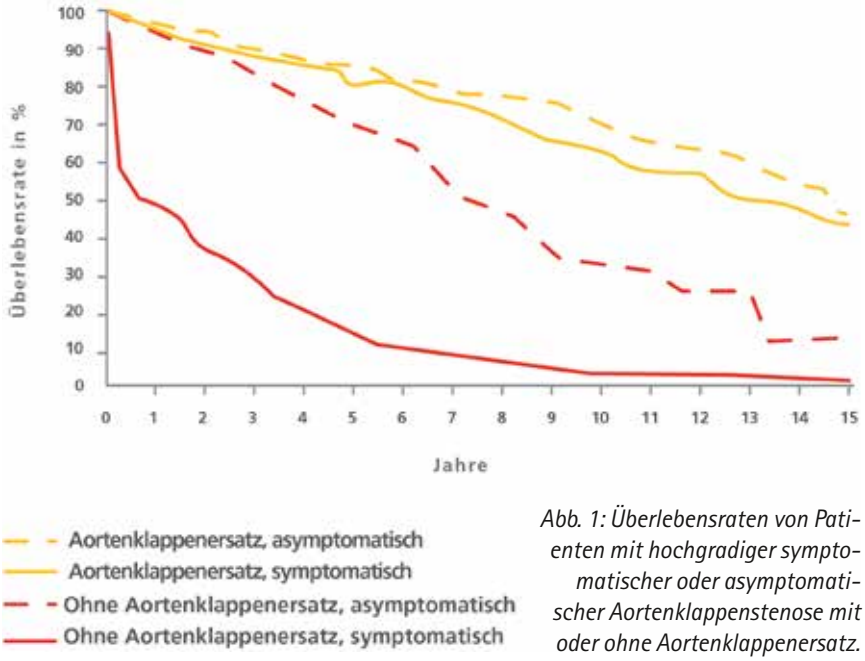


Abb. 1: Überlebensraten von Patienten mit hochgradiger symptomatischer oder asymptomatischer Aortenklappenstenose mit oder ohne Aortenklappenersatz. In der unbehandelten symptomatischen Gruppe (ohne Aortenklappenersatz) waren in dieser Untersuchung nach 5 Jahren 80 % der Patienten verstorben, während in der Gruppe mit Aortenklappenersatz 90 % überlebten.[1]

Insgesamt sollte die Wahl zwischen mechanischer und biologischer Prothese individuell und immer unter Einbeziehung des Patientenwunsches getroffen werden. Faktoren wie Lebensalter und Lebenserwartung, Nebenerkrankungen, Compliance bei der Einnahme von Medikamenten, geplante Schwangerschaft, Beruf und Lebensstil sollten Berücksichtigung finden.

Behandlungsverfahren

Chirurgischer Aortenklappenersatz (sAVR)

Goldstandard der Behandlung ist der chirurgische Klappenersatz. Hierbei wird die erkrankte Aortenklappe unter direkter Sicht des Chirurgen operativ entfernt. Alle vorhandenen Verkalkungen können mit diesem Verfahren durch den Operateur sicher identifiziert und beseitigt werden. Die Aortenklappenprothese wird anschließend zirkulär eingenäht. Der Eingriff erfolgt in Vollnarkose sowie unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Heutzutage sind minimalinvasive Zugänge der Standard. Der Zugang zum Herzen erfolgt dabei entweder über eine partielle Durchtrennung des Brustbeins (obere, partielle Sternotomie) oder durch einen Zwischenrippenraum direkt neben dem Sternum (parasternaler Zugang) (Abb.2).

Die Ergebnisse eines elektiven chirurgischen Aortenklappenersatzes sind mit einer Krankenhaussterblichkeit von 2,1 % exzellent[2].

Der chirurgische Aortenklappenersatz wird mit Klasse IB für folgende Patienten empfohlen:

- jünger als 75 Jahre
- niedriges Operationsrisiko (STS-PROM[3]/EuroSCORE II[4] < 4%)
- Patienten bei denen eine transfemorale kathetergestützte Implantation nicht möglich ist

Chefarzt Prof. Dr. Jochen Börgermann und leitender Oberarzt Dr. Mohamad Dia

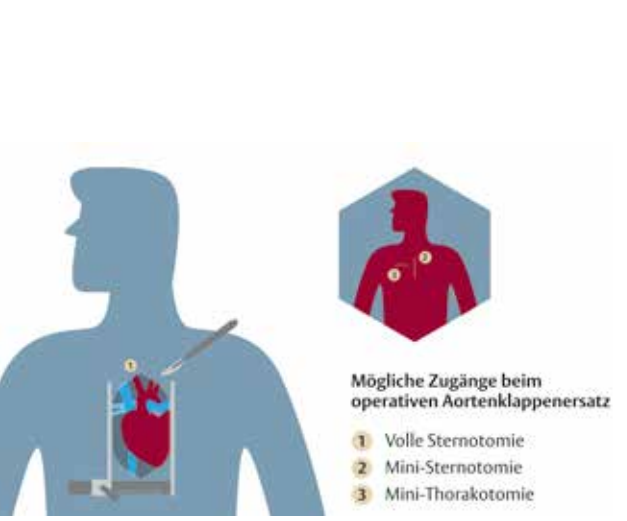


Abb. 2: Zugangswege beim chirurgischen Klappenersatz

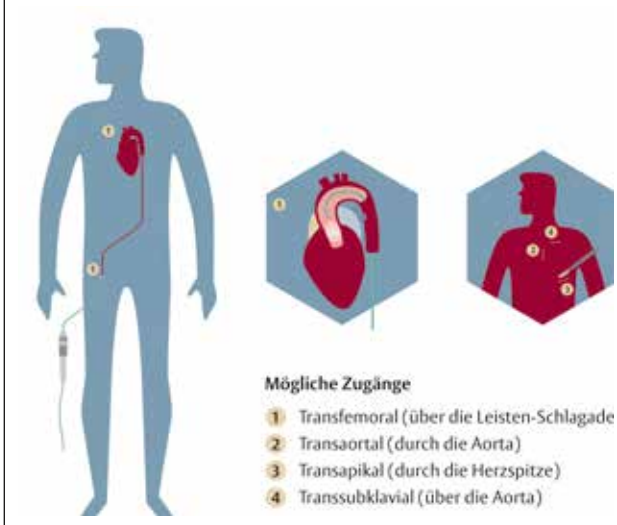


Abb. 3: Zugangswege bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation

Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die erste kathetergestütze Aortenklappenimplantation wurde vor 20 Jahren durch Alain Cribier an der Universitätsklinik von Rouen in Frankreich durchgeführt. Die erste TAVI-Prothese wurde 2007 für den klinischen Einsatz zugelassen. Seither hat sich das Verfahren rasant entwickelt und ist heute ein sehr sicheres Verfahren für ältere Patienten oder Patienten mit höherem chirurgischem Operationsrisiko. Bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation wird die zu implantierende Prothese an einem Draht bis in die erkrankte Aortenklappe vorgebracht und dort entfaltet. Hierbei wird die degenerierte native Klappe zwischen Aortenwand und Prothese eingeklemmt. Zwei Prothesentypen kommen aktuell hauptsächlich zum Einsatz. Typ 1: Bei dieser Variante wird eine Prothese mit einem Nickel-Kobalt-Chrom-Stent auf einen Ballon aufgefaltet, der in Aortenposition entfaltet wird und so die Prothese freigibt; Typ 2 verwendet eine Nickel-Titan-Legierung für den Stent der Klappe. Dieses auch mit dem Akronym Nitinol bezeichnete Metall verfügt über einen Memoryeffekt. Es lässt sich bei Kälte falten und nimmt bei Körpertemperatur die ursprüngliche Konfiguration wieder an. Bisher gibt es keine künstlichen Klappenprothesen, die kathetergestützt implantiert werden können. Der Zugang bei der kathetergestützten Implantation erfolgt in den meisten Fällen über die Leistenarterie (transfemoral) kann aber auch über die Schlüsselbeinarterie (transaxillär), direkt über die Aorta (transaortal) oder die Herzspitze (transapical) erfolgen (Abb. 3).

Die Ergebnisse der kathetergestützten Aortenklappenimplantation sind mit einer Krankenhaussterblichkeit von 2,3 % ebenfalls sehr gut.[5]

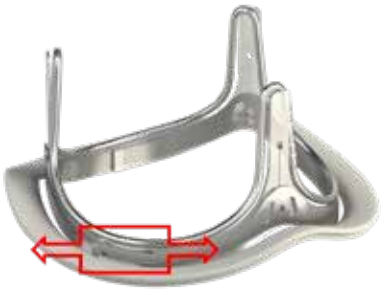


Abb 4: Expansionszone des Stents (Vfit-Technologie, INSPIRIS RESILIA aortic valve, Edwards Lifesciences)

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation wird mit Klasse IA für folgende Patienten empfohlen:

- älter als 75 Jahre
- ein hohes Operationsrisiko (STS-PROM/ EuroSCORE II > 8%)
- Patienten bei denen eine transfemorale kathetergestützte Implantation möglich ist

Individuelle Patientenversorgung

Durch die komplementäre Anwendung der beiden Verfahren sAVR und TAVI konnte die Versorgung von Patienten mit Aortenklappenstenose substantiell sowohl quantitativ als auch qualitativ verbessert werden. Neben den oben genannten Indikationskriterien, Alter und Operationsrisiko, bestimmen klinische, anatomische, prozedurale Aspekte und kardiale Nebenerkrankung die Wahl des Verfahrens (Tabelle 1).

Interdisziplinäre Behandlung – Heart Team

Für Planung und Durchführung insbesondere der kathetergestützen Aortenklappenimplantation sind sich ergänzende Kompetenzen unterschiedlicher Fachgebiete (Herzchirurgie, Kardiologie, Anästhesiologie) in sämtlichen Phasen der Behandlung erforderlich. Alle Patienten müssen strukturiert bezüglich der in Tabelle 1 genannten Faktoren voruntersucht und in einer Konferenz besprochen werden, bevor das „Heart Team" gemeinsam die Indikation für das eine oder andere Verfahren stellt und dem Patienten empfiehlt.

Gerade diese Einbindung des Patienten ist in den Leitlinien gefordert. Es wird keine Indikation ohne Einbindung des Patienten gestellt.

Entwicklungen für die Zukunft

Neue Materialentwicklungen verbessern die Haltbarkeit von biologischen Herzklappenprothesen stetig. Ziel ist es auf der einen Seite auch für jüngere Patienten vorteilhaftere biologische Herzklappen (keine Antikoagulation erforderlich und damit keine Lebensstiländerung) anbieten zu können. Auf der anderen Seite soll der Klappenfehler mit möglichst nur einer einzigen herzchirurgischen Operation lebenslang behandelt sein, um dem Patienten Folgeeingriffe zu ersparen.

Ein neues Therapiekonzept, das sogenannte „Valve-in-Valve-Verfahren", kombiniert die Vorteile von chirurgischen und TAVI- Prothesen mit dem Ziel einer bestmöglichen und lebenslangen

	Favorisiert chirurgischen Klappenersatz (sAVR)	Favorisiert transkatheter Implantation (TAVI)
	INSPIRIS RESILIA, Edwards	SAPIEN 3 Ultra, Edwards
Klinische Aspekte		
Niedriges OP-Risiko	+	-
Hohes OP-Risiko	-	+
Jüngerer Patient	+	-
Älterer Patient	-	+
Vorhergehende Herzoperation	-	+
Gebrechlichkeit	-	+
Endokarditis	+	-
Anatomische und prozedurale Faktoren		
TAVI transfemoral möglich	-	+
TAVI transfemoral nicht möglich, schwere pAVK	+	-
Bestrahlung oder Deformität des Brustkorbs	-	+
Porzellanaorta	-	+
Aortenklappenanulus zu groß	+	-
Bikuspide Aortenklappe	+	-
Klappenmorphologie ungeeignet für TAVI	+	-
Thrombus in der Aorta oder im Ventrikel	+	-
Kardiale Nebenerkrankungen und resultierende notwendige Begleitprozeduren		
Mehrgefäßerkrankung, mit Indikation zur Bypassoperation	+	-
Mitralklappenfehler	+	-
Trikuspidalklappenfehler	+	-
Dilatation/Aneurysma Aorta	+	-
Vorhofflimmern mit Indikation zur Ablation, LAA-Clipping	+	-
Septumhypertrophie mit Indikation zur Myektomie	+	-

Tabelle 1: Faktoren, die die Wahl des Behandlungsverfahrens sAVR oder TAVI beeinflussen. (Adaptiert aus den 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.)

Versorgung des Klappenpatienten. Hierbei wird eine biologische Prothese chirurgisch implantiert, die einen Expansionsmechanismus am Stent (Klappenrahmen) aufweist (rote Markierung Abb. 4). Kommt es über die Lebenszeit zu einer Degeneration des Implantats, kann eine TAVI-Prothese nachimplantiert werden. Dabei wird der Rahmen der degenerierten Prothese im Expansionsbereich erweitert und ermöglicht so die Implantation einer adäquat großen TAVI-Prothese. So kann ein mögliches Missverhältnis von Prothesenöffnungsfläche zur Körperoberfläche des Patienten (Patient Prothesis Mismatch, PPM) verhindert werden.

Zusammenfassung

In der letzten Dekade hat sich die Versorgung von Patienten mit Aortenklappenstenose deutlich weiterentwickelt und verbessert. Hierbei werden minimalinvasive, chirurgische und kathetergestützte Techniken komplementär angewendet, um jedem einzelnen Patienten das für ihn am besten geeignete Verfahren anbieten zu können.

Darüber hinaus werden immer mehr biologische Klappen implantiert, die Lebensqualität und Lebensstil der Patienten kaum beeinträchtigen. Eine bestmögliche Behandlung wird dabei durch das multidisziplinäre Heart Team gesichert.

Literatur

2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart 2022 Feb 12;43(7):561-632.

Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützen Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. Z Herz- Thorax-Gefäßchir 2020; 34: 194-213.

Referenzen

[1] The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:308-15.

[2] https://iqtig.org/veroeffentlichungen/qualitaetsreport/

[3] https://www.sts.org/resources/risk-calculator

[4] http://www.euroscore.org/calc.html

[5] https://iqtig.org/veroeffentlichungen/qualitaetsreport/

Weitere Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med.**
Jochen Börgermann
Chefarzt der Klinik für Herzchirurgie
Dr. med. Mohamad Dia
Ltd. Oberarzt der Klinik für Herzchirurgie
Leitung minimalinvasive Herzchirurgie
Herzzentrum Duisburg
Klinik für Herzchirurgie
Gerrickstraße 21
47137 Duisburg
www.klinikum-niederrhein.de

Edwards Lifesciences Services GmbH
Edisonstraße 6
D-85716 Unterschleißheim
www.edwards.com/de

More than **100,000*** **INSPIRIS RESILIA** aortic valve patient implants worldwide

Learn more at www.edwards.com/gb/pages/inspiring-results

*Data on file

For professional use. For a listing of indications, contraindications, precautions, warnings, and potential adverse events, please refer to the Instructions for Use (consult eifu.edwards.com where applicable).

Edwards devices placed on the European market meeting the essential requirements referred to in Article 3 of the Medical Device Directive 93/42/EEC bear the CE marking of conformity.

Edwards, Edwards Lifesciences, the stylized E logo, INSPIRIS, RESILIA, and INSPIRIS RESILIA are trademarks or service marks of Edwards Lifesciences Corporation. All other trademarks are the property of their respective owners.

© 2022 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. PP--EU-2731 v1.0

Edwards Lifesciences • Route de l'Etraz 70, 1260 Nyon, Switzerland • edwards.com

Edwards