

# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

1. Ausgabe 2023  
3,50 Euro

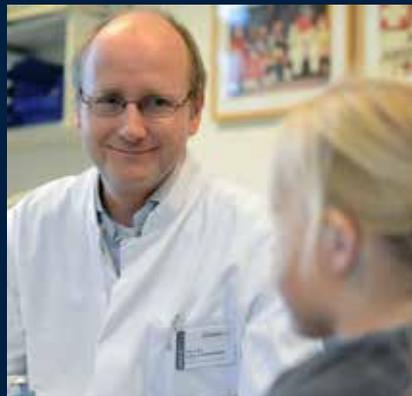


## Augenheilkunde Elektronische Sehprothesen



### ■ Neurologie

| Essentieller Tremor  
| Kinderdemenz NCL2



### ■ Allergologie

| S2k-Leitlinie Allergen-Immuntherapie  
| Asthma bronchiale



### ■ Urologie

| Inkontinenz des Mannes  
| Erektile Dysfunktion

- 3 ■ **Hoffnung für Patienten mit Makuladegeneration**  
Prof. Dr. med. Peter Szurman
- 6 ■ **Behandlung der Neuronalen Ceroidlipofuszinose Typ 2**  
Prof. Dr. med. Andreas Hahn
- 9 ■ **Morbus Fabry – eine therapierbare Multisystemerkrankung**  
Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann
- 12 ■ **Transition: Der Übergang von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin am Beispiel der Hämophilie**  
Dr. med. Georg Goldmann  
Elisabeth Schulze-Schleithoff
- 15 ■ **Lipoprotein (a) als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen**  
Dr. med. Christoph Altmann
- 18 ■ **Orexin-Rezeptor-Antagonisten**  
PD Dr. med. Yaroslav Winter  
Dr. med. Erik Ellwardt
- 21 ■ **Akuttherapie der Migräne**  
Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul
- 24 ■ **Die Pulsed Field Ablation bei Vorhofflimmern**  
Prof. Dr. med. KR Julian Chun  
David Schaack  
PD Dr. med. Boris Schmidt
- 27 ■ **Die neue S2k-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie**  
Univ.-Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
- 30 ■ **Erektile Dysfunktion**  
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
- 33 ■ **Pathophysiologische Mechanismen allergischer Erkrankungen**  
Prof. Dr. med. Randolph Brehler
- 36 ■ **Aktuelle Therapieansätze in der Behandlung des neudagnostizierten Multiplen Myeloms**  
Priv.-Doz. Dr. med. Elias K. Mai  
Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt
- 40 ■ **Medikamentöse Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration**  
Dr. med. Dr. med. univ. Florian N. Auerbach
- 43 ■ **Inkontinenz des Mannes**  
Dr. med. Tobias Pottek
- 46 ■ **Post-COVID- und Post-Vac-Syndrom**  
Univ.-Prof. Dr. med. Harald Prüß
- 49 ■ **Der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) in der Therapie von Bewegungsstörungen**  
Dr. med. Steffen Paschen  
Prof. Dr. med. Ann-Kristin Helmers



## Liebe Leser,

die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) ist eine chronische und progrediente Erkrankung, die im Endstadium zur Erblindung führt. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Während die feuchte (neovaskuläre) AMD medikamentös behandelt werden kann, gibt es für die trockene AMD bzw. für die geographische Atrophie derzeit keine Therapie. Als ursächlich werden neben der sicherlich entscheidenden genetischen Disposition Risikofaktoren wie beispielsweise ein erhöhter Blutdruck und ein erhöhter Homocysteinwert diskutiert. Weiterhin haben bestimmte Noxen wie Nikotin, Alkohol und Phototoxizität einen negativen Einfluss auf Entstehung und Verlauf der Erkrankung. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist von besonderer therapeutischer Relevanz.

Unterschieden werden die trockene und die feuchte Makuladegeneration. Die trockene Makuladegeneration ist durch eine Atrophie des retinalen Pigmentepithels gekennzeichnet; bei der feuchten Form tritt eine Ödembildung unter der Netzhaut auf. Bei der feuchten Form kann eine medikamentöse Therapie mit VEGF-Hemmern die Sehkraft erhalten. Dabei wird der Wirkstoff direkt in den Glaskörper des Auges injiziert. Beide Formen der AMD können allerdings bisher nicht kausal behandelt werden.

Die geographische Atrophie als Spätform der trockenen AMD stellt die gefürchtete Variante der Erkrankung dar. Einmal untergegangene Sehzellen können nicht mehr reaktiviert werden. Aktuell steht keine zugelassene oder effektive Therapie zur Verhinderung der Krankheitsprogression für die geographische Atrophie zur Verfügung. Betroffenen Patienten droht unweigerlich die Erblindung. Für diese schwer betroffenen AMD-Patienten wurde ein Netzhaut-Chip entwickelt, der in nur wenigen spezialisierten Zentren implantiert wird. Weitere Behandlungsmöglichkeiten werden aktuell in Studien erforscht und stehen bereits kurz vor der Zulassung. Ein kausaler Therapieansatz wäre wünschenswert.

B. Reckendorf  
Redaktionelle Leitung

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

## Impressum

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

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

**Herausgeber**  
Verlag für Public Relations und Printmedien  
[www.forum-sanitas.com](http://www.forum-sanitas.com), [info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

**Redaktionelle Leitung**  
Birgit Reckendorf

**Redaktionelle Mitarbeit**  
Dr. med. C. Altmann, Dr. med. Dr. med. univ. F. N. Auerbach,  
Prof. Dr. med. R. Brehler, Prof. Dr. med. J. Chun,  
Dr. med. E. Ellwardt, PD Dr. med. C. Gaul,  
Dr. med. G. Goldmann, Prof. Dr. med. H. Goldschmidt,  
Prof. Dr. med. A. Hahn, Prof. Dr. med. E. Hamelmann,  
Prof. Dr. med. A.-K. Helmers, Prof. Dr. med. H. Lehmann,  
Priv.-Doz. Dr. med. E. K. Mai, Dr. med. S. Paschen,  
Dr. med. T. S. Pottek, Prof. Dr. med. H. Prüß, D. Schaack,  
Prof. Dr. med. P. Szurman, Priv.-Doz. Dr. med. Y. Winter,  
Prof. Dr. med. M. Zitzmann

**Layout**  
Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn  
Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer | [prepress@forum-sanitas.com](mailto:prepress@forum-sanitas.com)

**Bildredaktion | Bildbearbeitung**  
Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

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

**Internetservice**  
[h.garzosch@forum-sanitas.com](mailto:h.garzosch@forum-sanitas.com)

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

**Titelbild**  
Prof. Dr. med. Peter Szurman, Augenklinik Sulzbach

**Bilder**  
Laborbild Seite 15  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Krone GbR | D-32105 Bad Salzfluren

**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.



# Hoffnung für Patienten mit Makuladegeneration:

## Ein therapeutischer Ausblick

### Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die wichtigste erblindungsbedrohende Erkrankung. Für die kleine Patientengruppe mit feuchter AMD gibt es etablierte Medikamente, die die Erkrankung zum Stillstand bringen können. Dies jedoch zum Preis einer lebenslangen, regelmäßigen Behandlung. Der Trend geht zu individualisierten Behandlungsprotokollen mit neuen Wirkstoffen, die längere Ruhepausen erlauben, so dass nur wenige Behandlungen im Jahr erforderlich sind. Die viel größere Patientengruppe mit trockener AMD war bisher nicht behandelbar. Auch hier sind in Zukunft bahnbrechende Innovationen zu erwarten. Frühe und mittlere Stadien einer trockenen AMD werden sich ab 2024 mit neuen Medikamenten im Verlauf verlangsamen lassen. Für sehr fortgeschrittene AMD-Stadien mit geographischer Atrophie steht erstmals ein bionischer Netzhautchip innerhalb klinischer Prüfungen zur Verfügung, der nicht nur ein orientierendes Sehen, sondern sogar Lesefähigkeit zurückgeben könnte.

### Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Netzhautmitte (Makula), bei der die lichtempfindlichen Sehzellen mit zunehmendem Lebensalter langsam absterben. Dies führt im Krankheitsverlauf zu einer massiven Einschränkung des zentralen Sehvermögens. Farben und Kontraste verblassen, und genau in der Mitte des Sehfelds entsteht ein dichter, grauer Fleck. Zusätzlich können verzerrte Linien auftreten. Betroffene verlieren zunehmend ihre Lesefähigkeit und können Gegenstände und Personen nicht mehr fixieren.

Die AMD ist die häufigste Ursache für eine Erblindung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland sind fast 7 Millionen und EU-weit ca. 67 Millionen Menschen betroffen. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Zahl der Betroffenen und Schwerstbetroffenen stetig zu. Prognostiziert wird bis 2050 ein weiterer Anstieg um 15 % der an AMD erkrankten Menschen.

Deshalb wird die AMD zu einem immer dringlicheren medizinischen und sozioökonomischen Problem. Im fortgeschrittenen Stadium der AMD ist die Lebensqualität deutlich eingeschränkt, auch

weil der Großteil unseres Lebens mittlerweile hochauflösendes, zentrales Sehen voraussetzt. Die Patienten sind sturzgefährdet, leben zunehmend isoliert und leiden unter Depressionen.

### Verbesserte Behandlung für Patienten mit feuchter AMD

Derzeit ist nur eine kleine Patientengruppe mit AMD, mit der sogenannten feuchten Form, behandelbar. Hier gibt es gut etablierte Medikamente, die in das Innere des Auges eingespritzt werden und so ein Fortschreiten der Erkrankung meist verhindern können (IVOM-Therapie). Allerdings kann auch die feuchte Form nicht geheilt werden, so dass die meisten Patienten fast jeden Monat eine Behandlung benötigen. Man darf nicht vergessen, dass die AMD eine chronische Erkrankung ist, die langfristig eine intensive Behandlung mit hoher Injektionsfrequenz erforderlich macht. Dies führt zu einer hohen Behandlungslast für Patienten und Angehörige. Patientenkarrieren mit 50, 70 und sogar 100 Injektionen sind heute keine Seltenheit, und der Wunsch nach länger wirksamen Alternativen entsprechend groß.

Hier geht der Trend zu individualisierten Therapieprotokollen, die die Behandlungslast reduzieren. Dieser Fortschritt basiert auf zwei Entwicklungen: Seit 2022 stehen neue Medikamente zur Verfügung, die die Behandlungsintervalle auf 3–4 Monate verlängern können. Viele Patienten, die bisher 10 Spitzen pro Jahr benötigten, kommen jetzt mit 3 Behandlungen aus. Für diese Patienten ist es ein Zugewinn an Lebensqualität, weil sie zwischen den Behandlungen auch längere Ruhephasen haben. Der zweite Trend sind Medikamententräger zur verzögerten Freisetzung wie z. B. das Port-Delivery-System, ein nachfüllbares Augenimplantat, das nur zweimal im Jahr aufgefüllt werden muss und über 6–9 Monate einen kontinuierlichen Wirkspiegel im Auge sicherstellt.

### Hoffnung für Patienten mit trockener AMD

90 % aller AMD-Patienten leiden jedoch an der trockenen Form, für die es bisher noch keine etablierte Therapie gibt. Dies ändert sich in naher Zukunft. Neue Therapiemöglichkeiten, die den Krankheitsverlauf bereits in früheren Stadien (in-

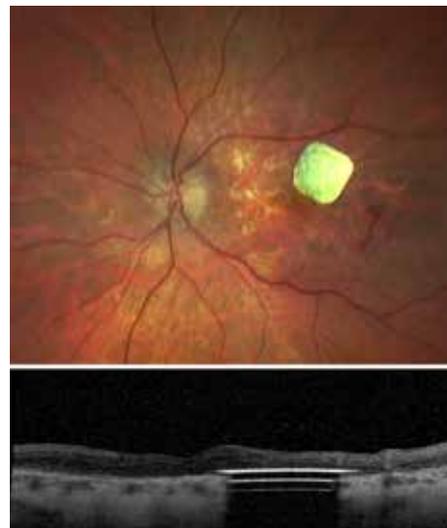


Abb. 1: PRIMA Chip unter der Netzhaut implantiert bei einem Patienten mit geographischer Atrophie bei AMD (oben). Darstellung des PRIMA Chip im OCT-Schnittbild



Prof. Dr. med. Peter Szurman

termediäre AMD) verlangsamen können, stehen kurz vor der Zulassung. Das erste Medikament gegen die trockene AMD wird Anfang 2024 in Deutschland verfügbar sein und wird in monatlichen Abständen in das Auge eingespritzt.

Diese neue Wirkstoffklasse hemmt das Komplementsystem des Körpers. Zwar ist unser Komple-

regelmäßig mit moderner OCT-Diagnostik kontrolliert und umfassend beraten. Risikopatienten können so rechtzeitig für Lebensstilveränderungen sensibilisiert werden und Risikofaktoren vermeiden.

### **Geographische Atrophie als Spätstadium**

In fortgeschrittenen Stadien der AMD, der geographischen Atrophie, kommen solche Maßnahmen jedoch zu spät. Weder Medikamente noch Lebensstilverändernde Maßnahmen können die einmal untergegangenen Sehzellen wieder herstellen. Diese Patienten haben bereits eine fortgeschrittene Sehschwäche und typischerweise ihre Lesefähigkeit schon verloren. Fast 500.000 Menschen leiden an solch einer Spätform. Zwar bleibt auch im Endstadium noch der äußere Gesichtskreis erhalten, jedoch ist die Sehkraft so eingeschränkt, dass viele Patienten als blind im Sinne des Gesetzes gelten. Doch jetzt gibt es Hoffnung auch für diese Patienten, die an einer schweren AMD fast erblindet sind.

### **Bionische Sehprothesen als Hoffnung für Blinde**

Blinde sehend zu machen ist wohl der größte Traum eines Augenarztes. Mit hochmodernen elektronischen Sehprothesen, auch Netzhaut-Chips genannt, kommt die moderne Medizin diesem Traum ein Stück näher. Diese elektronischen Sehprothesen stimulieren die noch verbliebenen Zellen in der Netzhaut mit elektrischen Impulsen statt mit Licht, und ermöglichen so auch bei vollständig erblindeten Menschen einen Seheindruck.

Die Wiege zur Entwicklung elektronischer Sehprothesen liegt zu einem großen Teil in Deutschland. Seit Mitte der 1990er Jahre werden die Sehprothesen in Köln und Tübingen erforscht. Auch am KHERI Forschungsinstitut der Augenklinik Sulzbach läuft ein vom Bundesministerium unterstütztes Forschungsprojekt zur Entwicklung eines Weitfeld-Retina Implantats.

Die heute existierenden Retina-Implantate, die eine Marktzulassung erreicht haben, wurden für Menschen entwickelt, die aufgrund einer erblichen Netzhauterkrankung, der Retinitis pigmentosa, auf beiden Augen vollständig erblindet sind. Die Möglichkeiten dieser Implantate sind zwar begrenzt; für blinde Menschen bedeutet dieses künstliche Sehen jedoch erstmals wieder einen Seheindruck, der ihnen ein wichtiges Stück Selbstständigkeit und Lebensqualität zurückbringt.

### **Bionisches Sehen für AMD-Patienten**

Erstmals steht nun innerhalb klinischer Prüfungen ein Netzhaut-Chip zur Verfügung, der speziell für Patienten mit fortgeschrittener AMD entwickelt wurde (PRIMA System). Damit kann auch Patienten, die an einer geographischen Atrophie bei AMD leiden, ein bionisches Sehen ermöglicht werden. Das Gesamtsystem der französischen Firma Pixium Vision besteht aus drei Hauptelementen: Einem

Abb. 2:  
Schematische  
Darstellung des  
PRIMA  
Gesamtsystems



mentsystem wichtig und gut, weil es ein wesentlicher Bestandteil unserer körpereigenen Immunabwehr ist, bei der AMD ist dieser Teil der Immunabwehr jedoch häufig fehlgeleitet. Die Bedeutung eines dysregulierten Komplementsystems beim Fortschreiten einer AMD ist inzwischen unbestritten. Insbesondere bei aggressiv verlaufenden Formen der AMD zeigt sich eine erhöhte Entzündungsaktivität, die den Krankheitsverlauf der AMD beschleunigt. Die Bedeutung des Komplementsystems zeigt sich auch bei anderen Risikofaktoren für die trockene AMD. Denn Rauchen als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die AMD aktiviert ebenfalls das Komplementsystem, was das erhöhte AMD-Risiko von Rauchern erklärt.

Andere Ansätze wie die Gentherapie oder die Transplantation von Stammzellen erscheinen vielversprechend, liegen aber noch in fernerer Zukunft. Beide Therapieansätze haben das Potential die AMD zu heilen. Das haben sie den bisherigen Medikamenten, die die Erkrankung nur aufhalten oder verlangsamen können, voraus.

### **Bessere Betreuung von AMD-Patienten**

Deutlich unterschätzt wird eine einfache Maßnahme: Studien konnten belegen, dass auch eine Lebensstilveränderung das Fortschreiten der AMD verlangsamen kann. Das betrifft nicht nur das Rauchen, sondern auch die Ernährung. Es ist deshalb sehr wichtig, Patienten mit trockener AMD frühzeitig zu diagnostizieren und über diese Faktoren aufzuklären. Denn durch entsprechende Verhaltensänderung kann das Risiko um den Faktor 2-3 reduziert werden. In Deutschland hat sich deshalb, unterstützt durch die Krankenkasse KKH, das erste Netzwerk von Kliniken und niedergelassenen Augenärzten gebildet, mit dem Ziel die Versorgung von Patienten mit einer trockenen Makuladegeneration zu verbessern (VISYOnet Qualitätsnetzwerk). Mit dieser Initiative werden Patienten mit einem Risiko zur Entwicklung einer AMD frühzeitig identifiziert,



drahtlosen Netzhautimplantat, einer Kamerabrille und einem Taschencomputer. Kernstück ist ein 2x2 mm großes und nur 30 Mikrometer dünnes Implantat (Abb. 1), das in spezialisierten Zentren unter die Netzhaut eingesetzt wird. Es handelt sich um ein miniaturisiertes, passives und völlig kabelloses Implantat, das wie ein winziges Solarpanel funktioniert. Der Chip übernimmt somit die Funktion der abgestorbenen Sehzellen (Photorezeptoren).

Der Chip funktioniert innerhalb des PRIMA Gesamtsystems (Abb. 2): Eine an der Brille angebrachte Minikamera nimmt das Bild der Umgebung auf, das mit künstlicher Intelligenz verarbeitet und in digitale Signale umgewandelt wird. Diese Signale werden mit einem winzigen Infrarot-Laser, der im Brillengestell eingebaut ist, durch die Pupille auf das Netzhautimplantat projiziert. Die photovoltaischen Zellen des Implantats wandeln diese optische Information in eine elektrische Stimulation um, die die verbliebenen Nervenzellen der inneren Netzhaut erregt und so einen Seheindruck im Gehirn auslöst.

### **Erstimplantation eines bionischen Makulachips**

Im Sommer 2021 gelang erstmals in Deutschland an der Augenklinik Sulzbach die Implantation eines subretinalen Netzhaut-Mikrochips (Abb. 3). Gleich zwei Patienten mit fortgeschrittener geographischer Atrophie wurden innerhalb einer Woche mit dieser neuen Technologie behandelt. Damit steht erstmals eine Therapie für die trockene AMD zur Verfügung und ermöglicht betroffenen Patienten wieder ein unabhängigeres Leben.

Die Implantation erfolgte im Rahmen der Europäischen PRIMAvera-Zulassungsstudie. Das bedeutet, dass eine Behandlung derzeit nur unter kontrollierten Studienbedingungen an zertifizierten Zentren möglich ist. Inzwischen konnten 38 Patienten von dieser neuen Technologie profitieren. Die Rekrutierungsphase wurde kürzlich abgeschlossen und die Auswertung begonnen.

Die Zwischenauswertung zeigt bisher eine gute Verträglichkeit des Netzhautchips. Die Patienten am Studienzentrum der Augenklinik Sulzbach durchlaufen aktuell ein umfangreiches Rehabilitationsprogramm, in dem das Lesen von Buchstaben und Wörtern geübt wird. Erkennbar ist, dass die Lesefähigkeit mit dem Trainingsprogramm kontinuierlich ansteigt. Aus Vorstudien wissen wir, dass eine Sehkraft von 0,32 (über 30 % Sehleistung) erreicht werden kann. Sollten sich diese guten Ergebnisse nach Auswertung der Studie bestätigen, würde mit diesem bionischen Netzhautchip eine gute Lesefähigkeit realistisch sein.

### **Warum sind die Ergebnisse so gut?**

Es ist auffällig, dass bionische Netzhautchips bei AMD-Patienten deutlich bessere Sehergebnisse erzielen als bei erblichen Netzhauterkrankungen. Letztere sind schon länger im Einsatz. Sie konnten bei Patienten mit Retinitis pigmentosa jedoch im besten



Fall nur ein orientierendes Sehen ermöglichen. Lesefähigkeit konnte bei über 200 eingesetzten Implantaten weltweit in keinem Fall erreicht werden.

Ein Grund für die bessere Leistung bei AMD-Patienten liegt möglicherweise darin, dass diese eine viel besser erhaltene innere Netzhaut haben als Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen. Zwar sind bei Endstadien einer geographischen Atrophie bei AMD ebenfalls keine lichtempfindlichen Photorezeptoren mehr vorhanden; die noch verbliebenen, nachgeschalteten Nervenzellen sind jedoch noch in gutem Zustand und lassen sich von elektrischen Impulsen viel besser reizen als bei erblichen Netzhauterkrankungen. Dies ist auch deshalb bemerkenswert, weil AMD-Patienten im Durchschnitt älter sind. Die Ergebnisse zeigen, dass auch ältere Studienteilnehmer beim Rehabilitationstraining gut abschneiden und ihre Sehleistung kontinuierlich verbessern.

### **Die Zukunft des bionischen Sehens**

Nachdem bionische Netzhautchips bei erblichen Netzhauterkrankungen enttäuscht haben, zeigt die Neuentwicklung des PRIMA-Chips, dass Patienten mit fortgeschrittener AMD von dieser technologischen Innovation sehr profitieren und ihre Unabhängigkeit im Alltag wiedergewinnen. Dies hat die Forschung an bionischen Sehprothesen befördert. Weiterentwicklungen werden sich auf drei Trends fokussieren:

1. wird sich die Auflösung der Chips stetig verbessern,
2. technisch ist die Dichte der Pixel um den Faktor 100 steigerbar, was auch die Sehschärfe erhöhen wird,
3. wird das Gesichtsfeld vergrößert werden, entweder durch breitere Implantate oder durch die Kombination mehrerer Implantate.

Und nicht zuletzt wird das Spektrum auf andere schwere Augenkrankheiten ausgeweitet werden, für die es ebenfalls keine ausreichende Behandlung gibt. Gute Kandidaten sind Patienten mit sehr hoher Myopie (extreme Kurzsichtigkeit) und ausgesuchte erbliche Makulaerkrankungen. Beides betrifft vorwiegend jüngere Menschen. Weiterhin können die Implantate auch eine Therapieoption für Patienten im Endstadium einer feuchten AMD sein, die auf die intravitrealen Injektionen mit Medikamenten nicht mehr ansprechen.

*Literatur beim Verfasser*

*Abb. 3: Erstimplantation eines PRIMA Netzhautchips*

### **Informationen**

■ Prof. Dr. med. Peter Szurman  
Chefarzt Augenklinik Sulzbach  
An der Klinik 10  
66280 Sulzbach  
[www.augenklinik-sulzbach.de](http://www.augenklinik-sulzbach.de)

■ Weitere Informationen:  
[www.visyonet.de](http://www.visyonet.de)  
[www.evicr.net](http://www.evicr.net)  
[www.pixium-vision.com](http://www.pixium-vision.com)

# Behandlung der Neuronalen Ceroidlipofuszinose Typ 2

## Neue Therapiemöglichkeiten bei Kinderdemenz

### Zusammenfassung

Die Neuronale Ceroidlipofuszinose Typ 2 (NCL Typ 2) ist eine seltene, erblich bedingte, schnell fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die zu epileptischen Anfällen, Erblindung, Verlust aller geistigen und motorischen Fähigkeiten sowie vorzeitigem Tod führt. Die Neuronale Ceroidlipofuszinose ist eine der häufigsten Ursachen einer Demenz im Kindesalter. Mittlerweile kann diese Erkrankung durch eine Enzymersatztherapie behandelt werden. Durch eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und einem raschen Therapiebeginn kann die Prognose betroffener Kinder ganz erheblich verbessert werden.

### Einleitung

Unter Kinderdemenz versteht man den Verlust erworbener geistiger und motorischer Fähigkeiten bereits im Kindes- und Jugendalter. Die häufigste Ursache hierfür sind die sog. neuronalen Ceroidlipofuszinosen. Dieser Begriff bezeichnet eine heterogene Gruppe von erblichen neurodegenerativen Erkrankungen mit unterschiedlichem Pathomechanismus. Neuronale Ceroidlipofuszinosen werden den lysosomalen Speichererkrankungen zugeordnet (Krankheiten der Zellorganellen, in denen nicht mehr benötigte Stoffe von Enzymen abgebaut werden). Gemeinsames Merkmal der neuronalen Ceroidlipofuszinosen ist die pathologische Ansammlung autofluoreszierender Pigmente vorwiegend in Nervenzellen. Dieses abnorme Speichermaterial kann beispielsweise mittels mikroskopischer Analyse von Hautbiopsien nachgewiesen werden. Klinische Zeichen sind ein Sehverlust, eine Bewegungsstörung und eine meist schwierig zu behandelnde Epilepsie. Diese Symptome können in unterschiedlicher Reihenfolge und Ausprägung auftreten. Auch der Verlauf der Erkrankung bis zum Verlust aller Fähigkeiten und zu vorzeitigem Tod ist unterschiedlich. Aktuell werden 14 Formen der Erkrankung unterteilt. Die Klassifikation erfolgt heutzutage anhand der betroffenen Erbanlage und des Alters bei Auftreten erster Symptome. Oft werden auch noch Eigennamen verwendet, die auf die Erstbeschreiber der jeweiligen Form verweisen. Auch wenn die einzelnen Formen sich jeweils in einem bestimmten Altersbereich manifestieren, sind atypische Fälle mit früherem oder späterem Beginn nicht ganz selten. Zudem bestehen Überlappungen im klinischen Bild. Dies macht die eindeutige Diagnosestellung

einer spezifischen Form allein anhand klinischer Merkmale und des Alters bei Manifestation schwierig. Neue Möglichkeiten der genetischen Diagnostik haben die Abklärung stark vereinfacht und erlauben eine frühe und rasche Diagnosestellung. Eine Hautbiopsie ist nur noch ausnahmsweise erforderlich. Die häufigsten Formen in Deutschland und Europa sind die NCL Typ 1, 2 und 3. Eine möglichst rasche Diagnosefindung ist vor allem bei der NCL Typ 2 erforderlich, da diese Erkrankung behandelbar geworden ist.

### **Klinisches Bild und Grundlagen der Neuronalen Ceroidlipofuszinose Typ 2 (spät-infantile NCL, Typ Jansky-Bielschowsky-Krankheit)**

Über eine Form der Neuronalen Ceroidlipofuszinose mit Beginn im Kleinkindalter wurde erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts von dem tschechischen Neurologen Jan Janský (1908) und dem deutschen Pathologen Max Bielschowsky (1913) berichtet.

Von der Neuronalen Ceroidlipofuszinose Typ 2 (NCL Typ 2) ist etwa eins von 200.000 Kindern betroffen. Die Entwicklung der Kinder verläuft bis zum Alter von 2 ½ - 3 Jahren zumeist annähernd normal. In über 80 % der Fälle findet sich bei Nachfragen eine Sprachentwicklungsverzögerung als erstes unspezifisches Symptom. Meist um den dritten Geburtstag herum kommt es zum Auftreten von epileptischen Anfällen. Nicht selten manifestiert sich die Epilepsie mit einem komplizierten Fieberkrampf. Bei einigen Kindern lassen sich die Anfälle zunächst medikamentös beherrschen, doch werden im Verlauf gerade die Myoklonien (Zuckungen) und die myoklonischen Anfälle zunehmend therapieresistent. Bei detaillierter neurologischer Untersuchung finden sich bereits bei erster Vorstellung eine Bewegungsstörung in Form einer Ataxie oder es sind Koordinations- und Gleichgewichtsprobleme zu erkennen. Bei Ableitung der Hirnströme (Elektroenzephalogramm, EEG) ist die Hirnaktivität früh verlangsamt und oft finden sich parallel zu generalisierten Myoklonien zahlreiche sogenannte spike-wave-Paroxysmen; also Veränderungen die eine Epilepsie belegen. Charakteristisch ist eine passager nachweisbare ungewöhnliche Form der Photosensibilität mit okzipitalen spike-waves schon bei niedrigen Flickerlichtfrequenzen um 1 Hz als Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit des Gehirns. Erfolgt eine Bildgebung (Magnetresonanztomographie, MRT) des Gehirns finden sich nahezu



Prof. Dr. med. Andreas Hahn

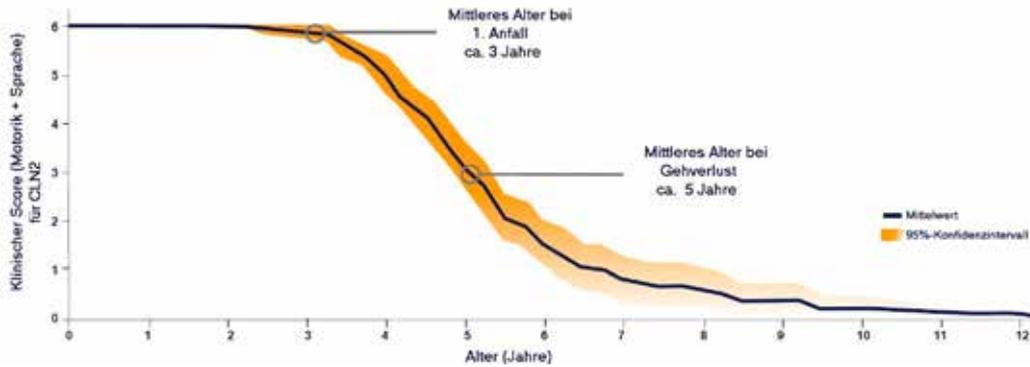


Abbildung 1: Veränderungen eines Scores zur Erfassung motorischer und sprachlicher Fähigkeiten bei 41 Patienten mit NCL Typ 2 über einen Zeitraum von 12 Jahren. Auffällig sind die weitgehend normale Entwicklung in den ersten 2½-3 Jahren und die rapide Verschlechterung nur wenige Monate nach Auftreten epileptischer Anfälle. (Abb. modifiziert nach Literaturstelle 1)

regelmäßig eine diskrete Schwächung des Kleinhirns (Atrophie) und subtile Signalveränderungen der weißen Substanz. Nicht ganz selten werden diese zu diesem Zeitpunkt nur gering ausgeprägten Veränderungen übersehen. Meist einige Monate nach Beginn der epileptischen Anfälle setzt dann im Alter von 3-5 Jahren eine rasche Verschlechterung des klinischen Zustandes ein. Es entwickelt sich eine spastisch-dystone Bewegungsstörung, die epileptischen Anfälle und Myoklonien nehmen massiv zu, und erworbene sprachliche Fähigkeiten gehen verloren.

Im Alter von 5-6 Jahren sind die Kinder bereits rollstuhlpflichtig oder bettlägrig (Abbildung 1) und mit 7-8 Jahren meist vollständig erblindet. Diese rasche Progredienz des Krankheitsbildes geht einher mit einem massiven Verlust von Nervenzellen im Gehirn, der sich im MRT in Form einer ausgeprägten Abnahme des Hirnvolumens (Hirnatrophie) widerspiegelt (Abbildung 2).

Ursächlich für die Erkrankung sind Defekte in einer bestimmten Erbanlage, dem CLN2-Gen, welches das Enzym Tripeptidylpeptidase 1 (TPP1) kodiert. Ein Mangel dieses Enzyms, das jeweils 3 Aminosäuren von längeren Eiweißketten abtrennt, führt zur Anhäufung von lysosomalem Speicher-material, welches elektronenmikroskopisch als sog. Curvilineare Profile sichtbar wird. Zwar sind über 100 unterschiedliche Veränderungen des CLN2-Gens bekannt, doch sind in Europa 2 Defekte für ca. 80 % der Fälle verantwortlich, was den sehr uniformen Verlauf der Erkrankung erklärt. Die NCL Typ 2 wird autosomal-rezessiv vererbt. Dies bedeutet, dass in der Regel beide Eltern Anlageträger der Erkrankung sind.

### Therapie

Wie für einige andere lysosomale Erkrankungen auch, ist für die NCL Typ 2 bereits seit 2017 eine Enzymersatztherapie (Cerliponase alfa, Brineura®) zugelassen, die den klinischen Verlauf signifikant positiv beeinflusst und einen weiteren Verlust motorischer und sprachlicher Fähigkeiten zumindest erheblich verzögert (Abbildung 3). Bei dieser Form der Behandlung wird das in Bioreaktoren hergestellte fehlende Enzym den Patienten in regelmäßigen zweiwöchentlichen Abständen über 4 Stunden infundiert. Das Enzym wird über spezielle Rezeptoren auf der Zelloberfläche in die Nervenzellen auf-

genommen und dann in das Lysosom transportiert. Da die Blut-Hirn-Schranke für das Enzym nicht durchlässig ist, kann dies nicht wie bei anderen Enzymersatztherapien als Infusion über die Vene gegeben werden. Stattdessen wird das Enzym direkt in das Hirnnervenwasser infundiert (intrazerebroventrikuläre Gabe) (Abbildung 4A).

Hierfür wird zuvor neurochirurgisch eine Plastik-kammer (Rickham-Reservoir) implantiert, die bei jeder Behandlung erneut anpunktiert wird. Jede Punktion muss unter streng sterilen Bedingungen erfolgen (Abbildung 4B). Wichtig für die Effektivität der Enzymersatztherapie ist ein möglichst frühzeitiger Beginn der Behandlung. Daher ist es von eminenter Bedeutung, die Diagnose einer NCL Typ 2 möglichst vor dem Einsetzen des raschen Verlustes erworbener psychomotorischer Fähigkeiten über eine Enzymbestimmung oder eine genetische Diagnostik zu stellen.

Die frühestmögliche Gelegenheit, die Diagnose zu stellen, wäre das Neugeborenen-screening. Da die NCL Typ 2 aber bisher in Deutschland noch nicht in das erweiterte Neugeborenen-screening aufgenommen wurde, kommt einer raschen Diagnosestellung nach Auftreten erster Symptome große Bedeutung zu. Die NCL Typ 2 ist daher eine wichtige Differentialdiagnose von Epilepsien, die

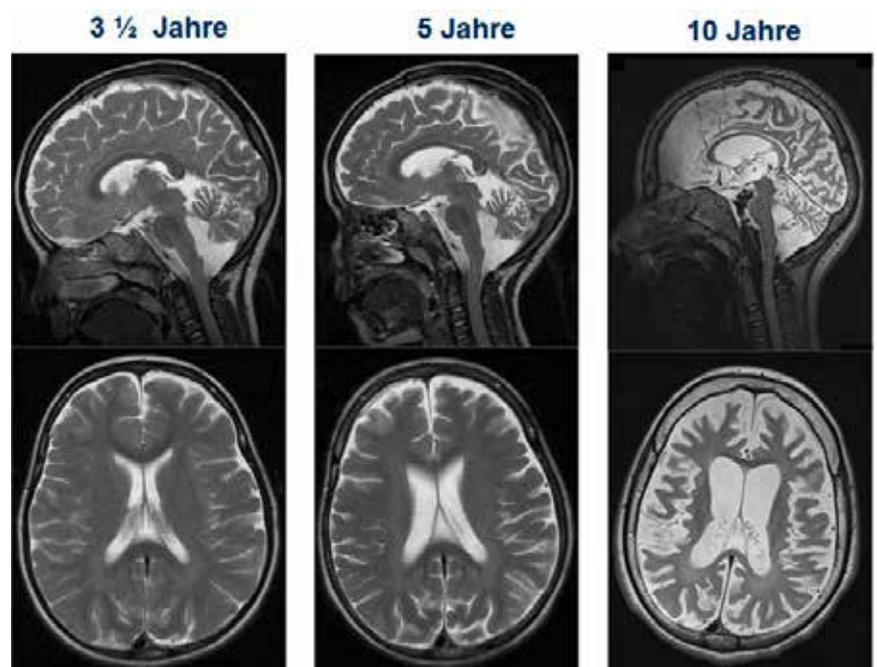


Abbildung 2: MRT-Untersuchungen des Gehirns im Verlauf bei einer Patientin mit NCL Typ 2. Während sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit 3 ½ Jahren nur diskrete Veränderungen finden, zeigt sich mit 5 Jahren eine deutliche und mit 10 Jahren eine massive Abnahme des Hirnvolumens (Hirnatrophie).

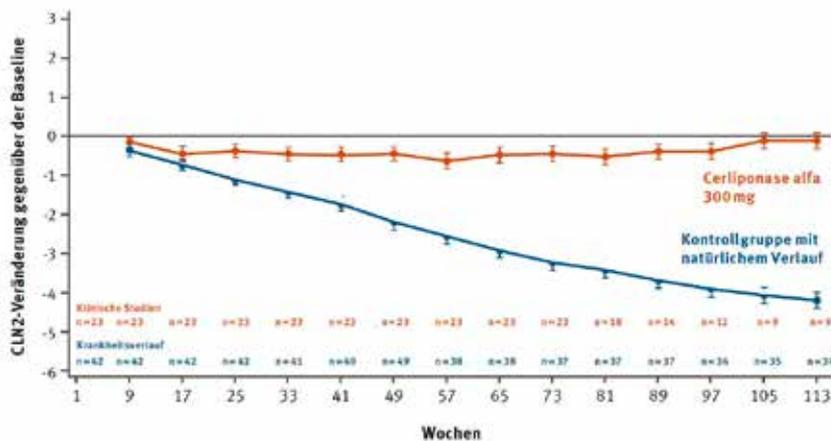


Abbildung 3: Veränderung motorischer und sprachlicher Funktionen bei 21 mit Enzyersatztherapie behandelten und bei 42 unbehandelten Patienten mit NCL2. Man beachte den konstanten Verlauf über mehr als 2 Jahre in der Gruppe der behandelten Kinder und die Abnahme bei unbehandelten Patienten. (Abb. modifiziert nach Literaturstelle 2)

im frühen Kindesalter auftreten. Die Erkrankung darf aufgrund ihrer Behandelbarkeit nicht übersehen oder erst verspätet erkannt werden. Bei jeder in diesem Alter auftretenden Epilepsie ohne eindeutig erkennbare Ursache muss die NCL Typ 2 ausgeschlossen werden. Dies kann leicht durch eine Enzymbestimmung im Trockenblut oder durch eine genetische Diagnostik, die parallel die Analyse vieler Gene, die für eine Epilepsie ursächlich sein können, erlaubt (Epilepsie-Panel).

Therapeutisch ist wie für alle NCL-Formen zudem ein multidisziplinäres Management erforder-

lich, das den vielfältigen Problemen der Erkrankung Rechnung trägt. Levetiracetam, Valproat, Lamotrigin und Benzodiazepine sind Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der Epilepsie und auch der Myoklonien. Erforderlich sind eine logopädische, ergotherapeutische und physiotherapeutische Förderung. Wichtig sind zudem eine humangenetische Beratung und eine Unterstützung der Eltern durch Sozialarbeiter und gegebenenfalls Psychologen. Die Betreuung dieser Patienten sollte unbedingt durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. Der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe kann hilfreich sein.

## Ausblick

In den letzten Jahren hat es große Fortschritte bei der Behandlung der NCL Typ 2 gegeben. Allerdings werden viele Kinder immer noch sehr oder zu spät diagnostiziert. Aufklärung über diese genetisch bedingte neurodegenerative Erkrankung ist nach wie vor dringend erforderlich. Bei der weiter oben beschriebenen Symptomatik sollte differentialdiagnostisch auch immer eine NCL bedacht werden. Wie lange und in welchem Ausmaß ein Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden kann, ist nicht sicher. Die drohende Sehverschlechterung ist auch unter Therapie nicht gut beeinflussbar. Aktuelle Studien erfolgen und sind in Planung, so dass in absehbarer Zukunft weitere Behandlungsmöglichkeiten für diese Erkrankung zur Verfügung stehen könnten.

## Literatur

1. Nickel M et al. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(8):582-590
2. Schulz A et al. N Engl J Med. 2018;378:1898-1907

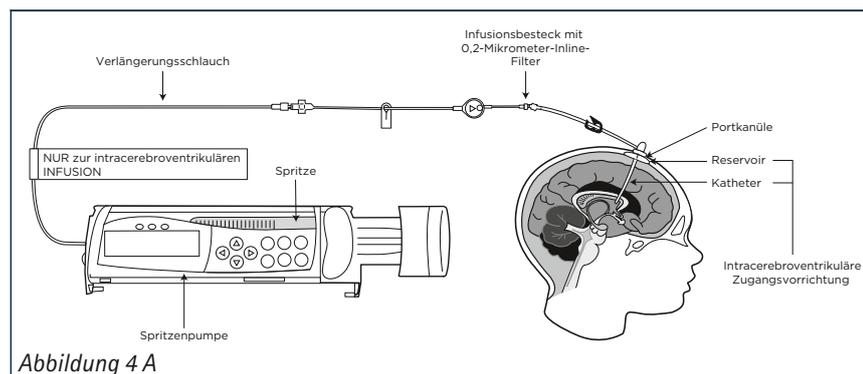


Abbildung 4 A



Abbildung 4 A + B: Intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung zur Infusion von Cerliponase alfa in die Cerebrospinalflüssigkeit (A) und Entnahme einer CSF-Probe. CSF-Proben sollten routinemäßig zur Infektionsüberwachung ins Labor geschickt werden (B).

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Hahn  
Ltd. OA Abt. für Pädiatrische  
Neurologie, Muskelerkrankungen  
und Sozialpädiatrie  
Zentrum Kinderheilkunde des UKGM  
Justus-Liebig-Universität  
Feulgenstr. 10-12  
D-35392 Gießen  
www.ukgm.de

■ Weitere Informationen zur  
Enzyersatztherapie:  
BioMarin Deutschland GmbH  
Westerbachstr. 28  
61476 Kronberg/Ts.  
www.bmrn.eu

# Morbus Fabry – eine therapierbare Multisystemerkrankung

Morbus Fabry ist eine lysosomale Speicherkrankheit, die auf einer genetisch bedingten unzureichenden Aktivität des Enzyms Alpha-Galaktosidase A ( $\alpha$ -Gal A) beruht. Hierdurch kommt es zu Ablagerungen eines Stoffwechselprodukts, dem sog. Globotriaosylceramid, das sich in verschiedenen Organen des Körpers anreichert und zu unterschiedlichen Symptomen führen kann. Mit der fortschreitenden Krankheitsprogression geht eine deutlich verkürzte Lebenserwartung einher. Die Erkrankung wird X-chromosomal vererbt; auch Frauen können erkranken.

## Einleitung

Trotz des X-chromosomalen Erbgangs sind Frauen nicht nur der genetische Träger der seltenen Stoffwechselstörung – auch Frauen können erkranken, jedoch in der Regel weniger schwer.

Grundsätzlich wird die Ausprägung der Erkrankung wesentlich von der  $\alpha$ -Gal A-Restaktivität bestimmt. Ist überhaupt keine  $\alpha$ -Gal A-Restaktivität mehr vorhanden, handelt es sich um den sog. „klassischen Verlauf“. Die Symptomatik manifestiert sich bei dem klassischen Verlauf meistens schon im frühen Kindesalter mit rasch zunehmender Progression. Bei noch vorhandener  $\alpha$ -Gal A-Restaktivität zeigen sich Beschwerden erst später und der Verlauf ist milder.

Typische Symptome des Morbus Fabry sind starke Schmerzen in den Extremitäten, charakteristische Hautläsionen, Störungen der Schweißsekretion und neurologische Ausfälle. Besonders schwer sind diese Symptome bei der klassischen Form, die bei Männern auftritt. Neurologisch ist bei Fabry-Patienten vor allem eine erhöhte Häufigkeit von Schlaganfällen zu beobachten. Der Morbus Fabry ist somit eine relevante Differentialdiagnose bei jungen Patienten mit einem Schlaganfall. Zudem können Nierenfunktionsstörungen bis hin zu Nierenversagen und kardiale Symptome wie eine linksventrikuläre Hypertrophie zu einer verringerten Lebenserwartung der Betroffenen führen.

Neurologische Erkrankungen wie z. B. die Multiple Sklerose stellen relevante Differentialdiagnosen dar. Auf Grund des X-chromosomalen Erbgangs sind Männer meist früher und schwerer von Fabry-spezifischen Symptomen betroffen als Frauen. Die klinische Darstellung von betroffenen Frauen ist dadurch deutlich variabler und reicht von unauffälligen bis hin zu ähnlich schweren Krankheitsausprägungen wie bei Männern – was die Diagnose erschweren kann. Die Erkrankung ist kausal behandelbar und mittlerweile sind verschiedene Therapieansätze in Deutschland zugelassen.

## Fallbeispiel:

Ein 30-jähriger Mann wird mit Verdacht auf einen Schlaganfall auf einer Stroke Unit aufgenommen. Er berichtete über eine Gefühlsstörung der linken Körperhälfte. Im MRT zeigen sich eine kleine frische ischämische Läsion im rechten Thalamus und mehrere kleinere Vernarbungen, die möglicherweise abgelaufenen Schlaganfällen entsprechen. Es erfolgt eine umfangreiche Ursachenabklärung, ohne dass zunächst eine Ursache für den Schlaganfall gefunden werden konnte. Monate später wird bei dem Patienten eine Hautkrebsvorsorgeuntersuchung durchgeführt. Dabei fallen rötliche Punkte im Bereich des Bauchnabels auf. Dermatologisch wird die Verdachtsdiagnose von Angiokeratomen gestellt. Auf Nachfrage gibt der Patient an, schon seit der Jugend an attackenartig auftretenden Schmerzen der Extremitäten zu leiden, die als juveniles Rheuma fehldiagnostiziert wurden.

In der Neurologie wird dann die gesicherte Diagnose eines Morbus Fabry gestellt: Der Gentest zeigt eine bekannte pathogene Mutation im GLA-Gen.

## Morbus Fabry zählt zu den sogenannten „Seltene Erkrankungen“

In der Europäischen Union gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen davon betroffen sind.

Viele seltene Erkrankungen können mittlerweile gut therapiert werden. Aufgrund seiner verschiedenartigen Symptome wird Fabry häufig verspätet diagnostiziert und wertvolle Zeit für eine Therapie geht verloren.

## Wann muss an Morbus Fabry gedacht werden?

Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung. Das bedeutet, dass verschiedene Organe betroffen sein können (Abb.2). Die genetisch bedingte Speicherkrankheit kann bei Männern und Frauen gleichermaßen auftreten, wobei die klassische Form in der Regel Männer betrifft.

Ein einfach zu erkennendes und typisches Symptom der Erkrankung sind kleinere Gefäßläsionen an der Haut, sog. Angiokeratome. Hierbei handelt es sich um rötlich erhabene Papeln, die im Alter zunehmen und sich häufig im Bauchbereich befinden. Etwa zwei Drittel aller männlichen und ein Drittel aller weiblichen Fabry-Patienten zeigen diese Hautveränderung. Neuropathische Schmerzen sind



Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann

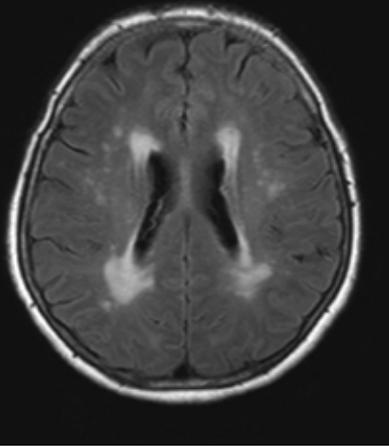


Abbildung 1:  
„white matter lesions“  
bei Morbus Fabry

eins der frühesten Symptome des Morbus Fabry und treten bereits im Kindes- und Jugendalter auf. Die periodisch auftretenden Schmerzattacken in Armen und Beinen (siehe Fallbeispiel) werden als Akroparästhesien bezeichnet und sind auf eine small fiber Neuropathie, das heißt auf eine Neuropathie der dünn-myelinisierten Delta- und unmyelinisierte C-Fasern, zurückzuführen. Die small fiber Neuropathie kann (wenn sie die autonomen Nervenfasern betrifft) auch die Ursache einer oftmals abnormen Schweißproduktion sein, so dass Fabry-Patienten nicht oder zu wenig (Hypohydrose) oder seltener zuviel (Hyperhidrose) schwitzen.

Aufgrund einer Hornhauttrübung am Auge kommt es bei vielen Patienten in der Folge zu einer behandlungsbedürftigen Sehstörung.

Kardiovaskuläre Symptome sind häufig: Hierzu zählen Erkrankungen des Herzens, wie zum Beispiel ein abnorm vergrößerter linker Ventrikel (linksventrikuläre Hypertrophie) oder auch Herzrhythmusstörungen. Man geht davon aus, dass jeder zweite Patient mit Morbus Fabry an einer Erkrankung der Nieren leidet. Typisch sind Proteinurie, Mikrohämaturie und eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion.

In der Neurologie ist eine Fabry-Erkrankung eine relevante Differentialdiagnose bei ungeklärten Schlaganfällen, vor allem im jüngeren Alter. Größere Studien konnten zeigen, dass bei bis zu 5 % aller Patienten mit einem ungeklärten Schlaganfall eine nicht diagnostizierte Fabry-Erkrankung zugrunde lag.

Bei Fabry-Patienten finden sich in MRT-Aufnahmen häufig bereits Hinweise auf bereits abgelaufene, aber nicht erkannte Schlaganfälle, sog. white matter lesions (Abb.1). Außerdem zeigen die Blutgefäße des Gehirns bereits Veränderungen in Form einer vermehrten Schlingelung von arteriellen Blutgefäßen. Auch der Magen-Darm-Trakt kann symptomatisch werden. Das zeigt sich in Form von

Übelkeit, Durchfall oder auch Bauchschmerzen. Nicht selten werden diese Symptome als Reizdarmsyndrom verkannt.

Aufgrund des Erbganges sind häufig mehrere Familienmitglieder betroffen, allerdings schließt eine unauffällige Familienanamnese die Erkrankung nicht aus.

## Diagnosestellung

Besteht aufgrund des Vorhandenseins eines oder mehrerer der oben genannten Symptome der Verdacht, dass eine Fabry-Erkrankung vorliegen könnte, sollte die Diagnose labordiagnostisch bestätigt werden. Dies kann mittels eines biochemischen Tests erfolgen, bei dem die Enzymaktivität bestimmt wird, oder aber durch eine genetische Untersuchung, bei der nach pathogenen Mutationen (aktuell sind über 800 Mutationen bekannt) im entsprechenden Gen gefahndet wird.

Die biochemischen Untersuchungen sind mittels einer Blutprobe anhand von Trockenblutkarten oder durch Bestimmung in einem medizinischen Labor einfach durchzuführen. Die genetische Testung erfolgt in der Regel in einem humangenetischen Institut. Bei der Auswahl und Interpretation der Testergebnisse ist auch das Geschlecht der erkrankten Person zu beachten. Bei Frauen kann die Diagnose letztlich nur durch einen Gentest gesichert werden, da bei Frauen die Enzymaktivität lediglich grenzwertig reduziert ist.

Ein weiterer diagnostischer Marker ist das Stoffwechselprodukt Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3), welches aus dem Blutplasma bestimmt wird. Lyso-Gb3 ist vor allem bei männlichen Patienten mit der klassischen Form deutlich erhöht und korreliert auch mit der Entwicklung zerebrovaskulärer Läsionen im Gehirn, welche im MRT sichtbar sind.

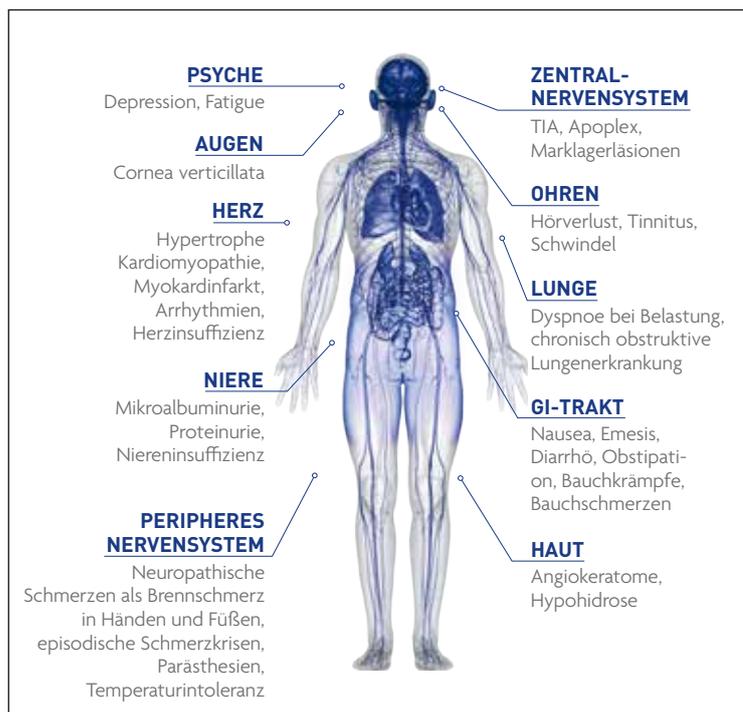


Abbildung 2:  
Häufige Symptome bei  
Morbus Fabry

Spätestens mit laborchemisch und/oder genetisch bestätigter Diagnose, sollte untersucht werden, welche Organe von der Erkrankung betroffen sind.

Zur Beurteilung möglicher Gefäßschäden und bereits abgelaufener Schlaganfälle sollte eine Duplexsonografie der Halsgefäße und auch ein MRT des Kopfes erfolgen. Klinisch sollte auch das Vorhandensein einer Neuropathie überprüft werden. Um die Funktion des Hörens und des Sehens ausreichend beurteilen zu können, müssen Patienten mit Morbus Fabry auch regelmäßig bei einem Augen- und HNO-Arzt vorgestellt werden. Die Nierenfunktion lässt sich durch Albuminbestimmung im Urin und Nierenparameter im Blut bestimmen.

Die Funktion des Herzens wird mittels Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiographie, Langzeit-EKG und ggfs. Kardio-MRT gemonitort. Auch die typischen Hautveränderungen müssen beachtet werden.

Weiterhin sollte hinterfragt werden, ob auch andere Familienmitglieder vielleicht an einem oder mehreren der oben genannten Symptome leiden.

Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Morbus Fabry sollten bestenfalls in einem spezialisierten Zentrum behandelt und weitergehend betreut werden.

## Therapie des Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine progrediente Multiorganerkrankung und die Schädigung der unterschiedlichen Organe sollte so gering wie möglich gehalten werden. Neben kausalen Therapien können mit einer Reihe von symptomatischen Maßnahmen die Folgen der Erkrankung behandelt werden:

Im Falle einer Nierenerkrankung kann eine Anpassung der nephroprotektiven Medikation sinnvoll sein, bei komplettem Organversagen stellen eine Hämodialyse und/oder eine Nierentransplantation mögliche Therapieoptionen dar. Da eine Transplantatniete in der Regel eine normale Aktivität des Enzyms Alpha-Galaktosidase A hat, kommt es nicht zu erneuten Ablagerungen von Glykosphingolipiden in der Niere. Eine Kardiomyopathie sollte entsprechend der verfügbaren medikamentösen und interventionellen Therapieoptionen behandelt werden. Bei Vorhofflimmern ist möglicherweise auch eine Antikoagulation notwendig. Bei Schlaganfällen ist eine sofortige Behandlung in einer Stroke-Unit erforderlich. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Folgen eines Schlaganfalls so gering wie möglich gehalten werden. Neben einer intravenösen systemischen Lysetherapie besteht heute auch die Möglichkeit größere Blutgerinnsel mittels eines Katheters in der Akutphase des Schlaganfalls interventionell zu entfernen. Aufgrund der Akroparästhesien ist eine suffiziente neuropathische Schmerztherapie ebenfalls bei vielen Patienten angezeigt. Medikamente die häufig angewandt werden sind Gapapentin, Pregabalin oder Carbamazepin. Bei Seh- oder Hörstörungen müssen entsprechende Hilfsmittel angepasst werden.

Als kausale Therapieoptionen stehen Enzymersatzverfahren und eine sog. „Enzymenhancement-Therapie“ zur Verfügung.

In Deutschland sind zwei Präparate zur Enzymersatztherapie zugelassen: Agalsidase alfa und Agalsidase beta. Beide werden in etwas unterschiedlicher Dosierung alle zwei Wochen mittels Infusion verabreicht. Wichtigste Nebenwirkung einer Enzymersatztherapie sind infusionsbedingte Reaktionen. Symptome, die dabei auftreten können, sind Fieber, Schüttelfrost, Engegefühl im Hals, Beschwerden in der Brustgegend, Gesichtsrötung, Juckreiz, Glieder-, Muskel- und Kopfschmerzen. Mögliche infusionsbedingte Reaktionen können durch eine langsamere Infusionsrate und eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden reduziert werden.

Beide Enzymersatzpräparate haben ihre Effektivität in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt, allerdings sind die langfristigen Effekte auf den Erkrankungsverlauf nicht gut in Studien untersucht. Therapeutische Effekte, die durch die Therapie bei Patienten erzielt werden können, sind u. a. eine Stabilisierung der Nierenfunktion, Verringerung der linksventrikulären Hypertrophie, Reduktion von Schmerzen und eine Verbesserung einer Hypohidrose.

Eine Limitation der Enzymersatztherapie ist das Auftreten von Antikörpern gegen den Wirkstoff. Gerade bei männlichen Patienten, die keine eigene Enzymaktivität haben, kann das infundierte Eiweiß vom körpereigenen Immunsystem als fremd erkannt werden, was mit der Bildung von IgG Antikörpern einhergeht (im Durchschnitt 3–6 Monate nach Beginn der Therapie). Diese Antikörper können die Funktion des Enzyms beeinträchtigen. Etwa 20 – 50 % der Patienten entwickeln Antikörper.

Bei der Enzymenhancement-Therapie wirkt Migalastat als pharmakologisches Chaperon. Hierbei handelt es sich um ein kleines Molekül, welches die Restaktivität des Enzyms Alpha-Galaktosidase A erhöht, indem es das mutierte Enzym vor Fehlfaltung und Abbau in der Zelle schützt. Das Medikament wird alle 2 Tage oral als Kapsel eingenommen und muss nicht als Infusion durch einen Arzt verabreicht werden.

Voraussetzung für diese Therapie ist, dass eine Restaktivität der Alpha-Galaktosidase A vorhanden ist und der Patient eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweist. Das trifft für etwa 35 bis 50 Prozent der Patienten zu. Migalastat ist seit 2016 für Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene zugelassen.

## Fazit:

Morbus Fabry ist eine zwar seltene, aber hoch relevante Erkrankung. Aufgrund der unterschiedlichen Symptome wird die Diagnose häufig erst verspätet gestellt. Durch rechtzeitige Diagnosestellung und rasche Therapieeinleitung kann ein progressiver Krankheitsverlauf mit irreversiblen Organschädigungen vermieden werden. Morbus Fabry-Patienten profitieren neben der symptomatischen Behandlung von einem kausalen Therapieansatz.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann  
Direktor der Klinik für Neurologie  
Klinikum Leverkusen  
Am Gesundheitspark 11  
51375 Leverkusen  
[www.klinikum-lev.de/neurologie](http://www.klinikum-lev.de/neurologie)

■ Weitere Informationen:  
[www.amicusrx.de](http://www.amicusrx.de)

# Transition: Der Übergang von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin am Beispiel der Hämophilie

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Sie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte. Betroffenen Patienten fehlt ein bestimmter Gerinnungsfaktor im Blut (Faktor VIII oder FIX). Durch diesen Mangel an Gerinnungsfaktoren verläuft beim Hämophilen die Blutungsstillung extrem verzögert. Die Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen, Operationen und anderen Eingriffen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Einblutungen kommen. Diese müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Unbehandelt würden neben den fatalen Folgen von inneren Blutungen – insbesondere wiederkehrende Blutungen in Gelenke – früh zu Gelenkschäden führen und dadurch zu einer erheblichen Einschränkung im täglichen Leben.



Dr. med. Georg Goldmann



Elisabeth Schulze-Schleithoff

Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren wird vor allem bei Kindern mit schwerer Verlaufsform regelmässig als Dauerbehandlung (Prophylaxe) im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung“ mit einem festgelegten Dosierintervall durchgeführt und in der Regel vor allem bei schwerer Ausprägung im Erwachsenenalter fortgeführt. Das heißt, die Patienten (bei kleineren Kindern die Eltern) spritzen sich ihr Medikament nach einer Anlernphase gemäß ärztlicher Anordnung selbst. So können Patienten Blutungen vorbeugen bzw. schnell behandeln und gewinnen damit an Unabhängigkeit und Lebensqualität.

## Was bedeutet Transition?

Üblicherweise werden chronisch Kranke, somit auch Hämophilie-Patienten, im Kindesalter in pädiatrischen Zentren und im Erwachsenenalter in Zentren der Erwachsenenmedizin behandelt. Das bedeutet, dass für Jugendliche mit dem Heranwachsen ein Wechsel des Behandlungsteams und des Behandlungszentrums ansteht (es gibt aber auch Zentren, die beides abdecken). „Transition“ beschreibt den geordneten Transfer jugendlicher Patienten von der pädiatrischen Betreuung in die Erwachsenenmedizin.

In einem umfassenderen Sinn bedeutet „Transition“ aber nicht nur die Organisation eines Transfers in ein anderes Behandlungszentrum, sondern auch die Hinführung des Patienten von einem kind-zentrierten Betreuungskonzept zu einem Behandlungskonzept, das sich am Erwachsenen orientiert. Dies erfordert einen Entwicklungsprozess des Patienten, weg von einem kindlichen Versorgtsein hin zu einer erwachsenen Autonomie, verbunden mit Eigenverantwortung für sich und seine Erkrankung.

In diesem Sinne findet Transition auch dann statt, wenn die Behandlung von Kindern und Erwachsenen in einem gemeinsamen Zentrum stattfindet.

## Relevanz des Themas

Später als bei anderen chronischen Erkrankungen ist das Thema „Transition“ inzwischen auch im Bereich der Hämophilie angekommen. Über die Relevanz des Themas besteht inzwischen weitgehend Einigkeit.

Der Übergang von der pädiatrischen in die Erwachsenen-Medizinische Betreuung stellt eine kritische Behandlungsphase dar. Der Prozess verläuft oft problematisch und bei einem hohen Prozentsatz der jugendlichen Patienten kommt es zu Unterbrechungen der regelmäßigen Behandlung. Nicht selten geht der kontinuierliche Kontakt zum Behandlungszentrum verloren, insbesondere dann, wenn ein Zentrumswechsel nötig ist. Daraus können gesundheitliche Komplikationen und u. U. auch dauerhafte gesundheitliche Schäden erwachsen.

Die erfolgreiche Gestaltung der Transitionsphase hat damit eine wesentliche Bedeutung für die weitere Prognose chronisch kranker Kinder und Jugendlicher und, da die gesundheitlichen Folgen einer mangelhaften Therapiekontinuität enorme Folgekosten verursachen, auch eine ökonomische Relevanz.

## Transition, Autonomie, Eigenverantwortung und Krankheitsbewältigung

Der Aufbau von Autonomie, Eigenverantwortung und krankheitsbezogener Selbstfürsorge wird übereinstimmend als wichtigste Voraussetzung für ein Gelingen der Überleitung in die Erwachsenenmedizin genannt.

Dieser Prozess ist eng mit der Bewältigung und Akzeptanz der eigenen Erkrankung verknüpft und beginnt früh in der Kindheit, weit vor der eigentlichen gedanklichen oder organisatorischen Planung eines Transfers. Durch erfolgreiche Bewältigungsanstrengungen werden Selbstwirksamkeit und Selbstwert gestärkt. Ungenügende Bewältigungskompetenzen dagegen erhöhen die Vulnerabilität

und begünstigen ein vermeidendes und ausweichendes Coping. Besonders in Bezug auf den Übergang in die Erwachsenenmedizin ist ausweichendes Coping problematisch.

Es ist sinnvoll, hämophile Kinder von Anfang an aktiv in die Behandlung einzubeziehen und ihnen möglichst früh krankheitsspezifisches Wissen sowie krankheitsspezifische Fertigkeiten zu vermitteln. So wird nicht nur die Bewältigungskompetenz gestärkt, sondern auch Selbständigkeit und die allmähliche Übernahme von Verantwortung gefördert. Auch wenn Wissensvermittlung primär durch die Eltern erfolgt, hat das Hämophilie-Zentrum die Aufgabe, begleitend tätig zu werden. Es empfiehlt sich ein Vorgehen unter Verwendung von strukturierten Konzepten zur Patientenschulung.

Eine Kernkompetenz in der Hämophilie-Behandlung ist die Venenpunktion. Dieses Verfahren zu beherrschen stärkt Unabhängigkeit und Selbstbewusstsein außerordentlich. Kinder sollten die Selbstinjektion schon früh, optimalerweise ab einem Alter von etwa acht Jahren erlernen. Jüngere Kinder sind für den Lernprozess in der Regel leichter zu motivieren als ältere und es erfüllt sie mit Stolz, wenn sie sich ihr Gerinnungsfaktor-Präparat selbst spritzen können. Pubertierende verhalten sich oft eher gleichgültig oder ablehnend.

Kämpfe und Auseinandersetzungen im Rahmen der Ablösung Jugendlicher von ihren Eltern sind nicht ungewöhnlich. Wenn sich diese Kämpfe allerdings auf dem Feld der Hämophilie-Behandlung abspielen, hat das ungünstige Auswirkungen auf die Therapietreue und erschwert die Transition.

### Wer soll am Transitionsprozess beteiligt sein?

Vor und nach dem eigentlichen Zentrumswechsel sollte es eine Übergangszeit geben, in der das pädiatrische Hämophilie-Zentrum, das Hämophilie-Zentrum für erwachsene Patienten, der jugendliche Patient selbst sowie seine Eltern eng kooperieren.

### Das Pädiatrische Zentrum

Betrachtet man Transition als einen Prozess der Ver selbständigung und der Entwicklung von Eigenverantwortung, der früh in der Kindheit beginnt, dann nimmt das pädiatrische Zentrum hier eine besonders wichtige Rolle ein. Die pädiatrische Betreuung muss auf die wachsende Autonomie und Unabhängigkeit des Jugendlichen eingehen und diese Entwicklung fördern. Eigenverantwortung und Selbstwert des Jugendlichen werden gestärkt, indem er in Entscheidungen einbezogen wird. Besonders wichtig ist es, dass dem Heranwachsenden Gelegenheit gegeben wird, sich mit dem Arzt ohne die Eltern zu besprechen. Positiv zu beurteilen sind auch unabhängige Besuche im Behandlungszentrum.

In der Verantwortung der Pädiater liegt es, die Loslösung des Jugendlichen, der im Falle der Hämophilie emotional zumeist sehr eng an sein Zentrum gebunden ist, zu initiieren. Auch für das pädi-

atrische Hämophilie-Team ist diese Ablösung nicht immer einfach.

Mit dem Heranwachsen des Jugendlichen ist eine Veränderung der Beziehungsgestaltung nötig: Weg von der Familien- hin zur Patientenzentrierung. In deren Verlauf verändern sich auch die Rollen der Ärzte und der anderen Teammitglieder. Ein Wechsel in der Ansprache vom „Du“ zum „Sie“ setzt ein äußeres Zeichen für diesen Wandel.

### Das Hämophilie-Zentrum für erwachsene Patienten

Eine Zusammenarbeit der Erwachsenenmediziner mit den pädiatrischen Teams ist unerlässlich, um einen nahtlosen Übergang ohne Brüche in der Therapieplanung zu ermöglichen und Informationsverluste, die zu unnötigen Therapieumstellungen, unnötiger Diagnostik und zu einer mangelhaften Evaluation von Krankheitsverläufen führen, zu vermeiden.

Es ist wichtig, die Jugendlichen bei ihrem aktuellen Entwicklungszustand „abzuholen“ und ihre altersspezifischen Bedürfnisse stärker zu berücksichtigen. Für chronisch Kranke ist im Jugendalter, mehr noch als im Erwachsenenalter, eine Patienten-orientierte Behandlung von großer Relevanz. Das Erwachsenenzentrum sollte daher ebenso wie das pädiatrische Zentrum als Schnittstelle für die diversen Spezialdisziplinen fungieren und einen multiprofessionellen Ansatz verfolgen. Insbesondere an psychosozialer Betreuung besteht auch nach dem Transfer noch ein hoher Bedarf, da viele Entwicklungsaufgaben zu diesem Zeitpunkt noch längst nicht abgeschlossen sind.

Die Erwachsenenmediziner sollten präzise Informationen über ihr Zentrum (Team, Struktur, evtl. Unterschiede zum pädiatrischen Zentrum) zur Verfügung stellen und den Jugendlichen vermitteln, dass der Zentrumswechsel die Chance für einen Gewinn an Autonomie beinhaltet.

### Der jugendliche Patient

Aufgrund ihrer zumeist engen Bindung an das pädiatrische Behandlungszentrum würden viele junge

### Empfehlungen zur Förderung von Autonomie und Eigenverantwortung

- Frühe und systematische Vermittlung von krankheitsbezogenen Kenntnissen und Fertigkeiten (Faktorapplikation!)
- Erstellung von Konzepten für die Patientenschulung
- Frühe Einbindung in die Behandlung
- Zunehmende Beteiligung an Entscheidungen, zunehmende Übernahme von Verantwortung (Protokollführung, Terminvereinbarung, Konzentratbestellung etc.)
- Wechseln der Ansprache vom „Du“ zum „Sie“
- Schaffen von Gelegenheiten, den Arzt ohne die Eltern zu sprechen
- Fördern von unabhängigen Besuchen im Behandlungszentrum
- Unterstützung der Eltern im Ablöseprozess

Ergebnisse einer Umfrage der Interessengemeinschaft Hämophiler e.V. zum Thema „Transition“.





Von links nach rechts:  
PD Dr. Patrick Möhnle,  
Dr. Cornelia Wermes,  
Dr. Georg Goldmann,  
PD Dr. Martin Olivieri,  
Frau Elisabeth Schulze-  
Schleithoff



Aufzeichnung des  
Live-Web-Seminars vom  
15. November 2022

Hämophile den Zentrumswechsel gerne und wenn möglich, bis weit über das 20. Lebensjahr hinaus vermeiden. Nicht selten sind Jugendliche auch erst deutlich nach dem 20. Lebensjahr in der Lage, das Krankheitsmanagement verantwortlich zu übernehmen.

Gleichzeitig ist die Pubertät eine Zeit des Experimentierens und oft auch des Risikoverhaltens. Körperliche Abweichungen werden sensibel wahrgenommen, aber nur schwer ertragen, Beschränkungen oft verdrängt. Infolge der hohen Effizienz der Behandlung kommt es nur noch selten zu Blutungskomplikationen. Die positive Wirkung des Gerinnungskonzentrats wird daher kaum noch erlebt und die regelmäßigen Injektionen werden zur Hauptbelastung. Hier besteht die Gefahr, dass die Notwendigkeit der Behandlung unterschätzt wird. Das jugendliche Streben nach Freiheit und Unabhängigkeit richtet sich u. U. nicht nur gegen elterliche Vorschriften, sondern auch gegen die Erkrankung an sich.

All dies wirkt sich negativ auf das Gesundheitsverhalten aus. Eine allmähliche und frühe Einbeziehung in die Behandlung kann dem entgegenwirken. Transitionsgespräche, an denen die Jugendlichen verantwortlich und mitbestimmend beteiligt sind, bieten die Chance, Kontrolle und Unabhängigkeit zu erleben und die Einstellung zum Transfer zu verbessern.

### Die Eltern

Spätestens mit dem Transfer in die Erwachsenenmedizin geht die Verantwortung für das Krankheitsmanagement in die Verantwortung des Jugendlichen über. Die Eltern sollten aber dennoch unbedingt in den Transferprozess mit einbezogen werden, da von ihnen förderliche oder auch hemmende Impulse ausgehen können. Eine skeptische oder sogar negative Haltung kann verschiedene Gründe haben. Häufig bestehen auch bei den Eltern enge Bindungen an das pädiatrische Zentrum, das sie und ihr Kind zumeist über viele Jahre begleitet

hat. Der Zentrumswechsel ist auch insofern hochemotional, weil er die Veränderung der eigenen Rolle im Leben des Kindes und damit den Verlust von Einflussmöglichkeiten vor Augen führt. Nicht selten haben Eltern große Probleme, die Verantwortung abzugeben und benötigen Unterstützung, ihre veränderte Rolle anzunehmen.

Wenn Eltern Vertrauen in ihr Kind und in das aufnehmende Zentrum aufbauen können, wird es ihnen leichter fallen, die Transition zu unterstützen.

Es sollten Übergangsstunden eingerichtet werden, an denen Pädiater und Erwachsenenmediziner gemeinsam teilnehmen – möglichst wechselseitig in der Pädiatrie und in der Erwachsenenambulanz. Für eine effiziente Kooperation ist die Beschränkung auf telefonische Kontakte nicht ausreichend. Die Nutzung neuer Medien kann hilfreich sein. Anzustreben ist die Einbeziehung einer psychosozialen Fachkraft.

### Wann soll die Transition bzw. der Transfer stattfinden?

Transition als Entwicklung von Autonomie und Eigenverantwortung beginnt in der frühen Kindheit und erfolgt schrittweise. Für die Transition im engeren Sinne, den Wechsel des Behandlungszentrums, sollte eine genügend lange Vor- und auch Nachbereitungszeit zur Verfügung stehen. Der eigentliche Transfer ist dann das Ergebnis eines mit dem Jugendlichen abgesprochenen und akzeptierten Plans und erfolgt in der Regel im Alter von 18 – 20 Jahren. Der Zeitpunkt sollte nicht nur alterssondern vor allem entwicklungsgemäß sein. Rigide Altersvorgaben sind nicht zu empfehlen.

Der Transfer sollte in einer medizinisch, sozial und emotional stabilen Phase stattfinden und bevorstehende Ortswechsel (Umzug, Beginn einer Berufsausbildung/eines Studiums) mit einbeziehen, um mehrfache Betreuungswechsel zu vermeiden.

### Strukturelle Hindernisse und Erfordernisse

Je nach Vereinbarung mit den Kostenträgern endet in Deutschland die pädiatrische Betreuung zwischen dem 18. und dem 21. Lebensjahr. Starre Reglementierungen sollten aufgehoben werden.

Eine Übergangsvorsorge benötigt eine angemessene finanzielle Grundlage, die derzeit nicht gegeben ist. Eng damit verbunden ist ein Mangel an jugendgerechten personellen und räumlichen Ressourcen. Dies betrifft insbesondere die erforderliche psychosoziale Versorgung.

### Fazit

Der Einsatz strukturierter Transitionsprogramme hat sich bei vielen chronischen Krankheiten bewährt. Sie werden im Bereich der Hämophilie in Deutschland aber noch selten angewendet.

## Informationen

■ Dr. med. Georg Goldmann  
Leitung Hämophilie-Zentrum  
Universitätsklinikum Bonn  
Institut für Experimentelle  
Hämatologie und Transfusionsmedizin  
Direktor Prof. Dr. med. J. Oldenburg  
Venusberg-Campus 1  
53127 Bonn  
[www.ukbonn.de](http://www.ukbonn.de)

■ Elisabeth Schulze-Schleithoff  
Diplompsychologin und  
Diplompädagogin

■ Weitere Informationen:  
[www.igh.info](http://www.igh.info)  
[www.haemophilie-therapie.de](http://www.haemophilie-therapie.de)  
[www.deutschebluthilfe.com](http://www.deutschebluthilfe.com)  
[www.info-von-willebrand.de](http://www.info-von-willebrand.de)  
[www.octapharma.de](http://www.octapharma.de)

# Lipoprotein (a) als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

**Angeborene Fettstoffwechselstörungen, wie eine familiäre Hypercholesterinämie (FH) oder ein hoher Lipoprotein(a)-Spiegel (Lp(a)) steigern das kardiovaskuläre Risiko maßgeblich, werden aber in den gebräuchlichen Risikotabellen nicht abgebildet.**

Erst 2022 wurde erstmalig der Versuch unternommen, die Rolle des Lipoproteins(a) bei der Entstehung vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen quantitativ tabellarisch abzubilden (Kronenberg et al 2022). Kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. ein Herzinfarkt im jüngeren Lebensalter sind selten, aber häufiger als vermutet. Eine Studie am Bremer Herzzentrum hatte schon 2015 gezeigt, dass jeder 15. Infarkt-Patient jünger als 45 Jahre alt ist. 80 % der Betroffenen sind männlich (Wienbergen et al 2022). Bei jungen Patienten (ohne klassisches Risikoprofil für eine KHK) verläuft der Infarkt oft schwerer, ein höherer Anteil als bei den Älteren überlebt das erste Jahr nach dem Ereignis nicht (höhere Reanimationsrate, höhere Sterblichkeit (Fach et al 2015).

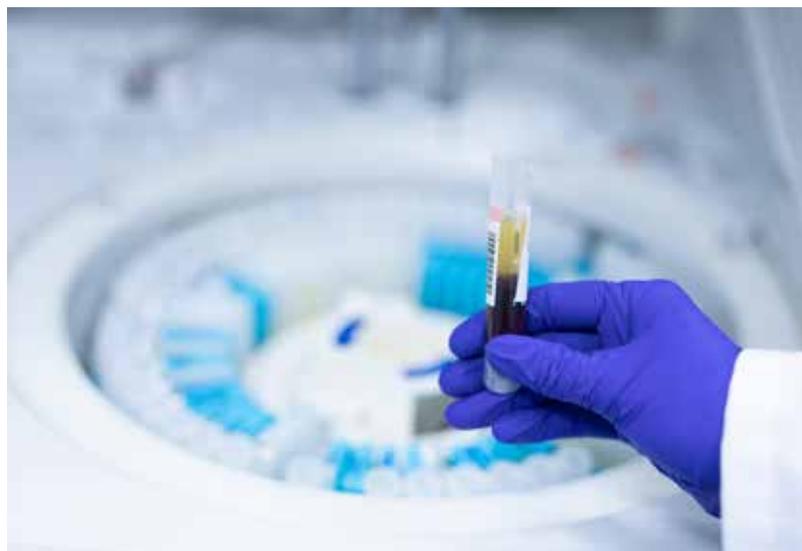
## Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ähnelt in seiner Zusammensetzung dem LDL-Cholesterin, unterscheidet sich aber in seinem Eiweißprofil. Neben pro-thrombotischen und pro-atherosklerotischen hat Lp(a) auch noch eine pro-inflammatorische Wirkung, welche hier nicht beschrieben ist.

Lp(a) ist neben dem Apolipoprotein B (Apo-B) auch mit Apolipoprotein A (Apo-A) bestückt, welches die Atherosklerose fördert, wie schon in einer prospektiven Kohortenstudie, der Copenhagen City Heart Study mit fast 24.000 Teilnehmern, beschrieben wurde (Aguib 2015). Der Spiegel im Blut bleibt konstant und ändert sich im Laufe des Lebens nicht. Ernährung, Körpergewicht, Statine oder Sport haben keinen Einfluss. Über die epidemiologische Verteilung des erhöhten Lipoproteins(a) wird weiterhin intensiv geforscht. Etwa 20 % aller Messwerte von Lipoprotein(a) sind erhöht. Bei vorzeitiger Atherosklerose und bei Aortenklappenerkrankungen lassen sich bei bis zu einem Drittel der Fälle pathologisch erhöhte Werte für Lipoprotein(a) messen. Eigene Erfahrungen bei jüngeren Herzinfarkt-Patienten bestätigen das.

## Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Die Ursache der familiären Hypercholesterinämie ist eine genetische Mutation am LDL-Rezeptorgen, am Apo Lipoprotein B-Gen oder am PCSK9-Gen (Singh 2015). Zahlreiche weitere Mutationen können für die Erkrankung mitverantwortlich sein. Die klinische Diagnose wird bei erhöhtem LDL-Cholesterin ( $> 190 \text{ mg/dL}$ ,  $> 4,9 \text{ mmol/L}$ ), positiver Familienanamnese für Hypercholesterinämie und frühzeitiger atherosklerotischer Gefäßkrankheit oder bei Nachweis klinischer Zeichen wie z. B. Xanthomen gestellt. Goldstandard ist die Identifikation des zugrundeliegenden Gendefekts, der in 80 % gelingt und eine Familienuntersuchung ermöglicht (Klose et al 2014). Zur Identifizierung von Risikopersonen dienen Scores zur strukturierten Befunderhebung wie der Dutch Lipid Clinic Network Score (Austin et al 2004), die aber selten angewendet werden (Ahmed et al 2016). Die Häufigkeit der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie (HoFH) wird mit etwa 1:300.000 - 1.000.000 angegeben. Die Häufigkeit der heterozygoten Form (HeFH) wird für die Allgemeinbevölkerung mit etwa



1:300, für ein kardiologisches Patientenkollektiv mit etwa 1:30, für ein Kollektiv mit vorzeitiger Atherosklerose wie auch für ein Kollektiv mit sehr hohem Cholesterin mit ungefähr 1:15 angegeben (Behesti 2020). Somit wären in jeder angiologischen und kardiologischen Praxis mit 1000 Patienten mindestens 30 Betroffene und in jeder Hausarztpraxis mit 2000 Patienten mindestens 5 Betroffene zu erwarten.

## Therapeutische Optionen

### Lipoprotein(a)

Die bisher einzig wirksame Therapie ist die in der Regel wöchentliche und lebenslang kontinuierlich durchgeführte Lipid-Apherese, die nach Antragstellung von der Krankenkasse finanziert wird. Die Apherese ist ein invasives Verfahren, führt aber zu einer direkten 60-70%igen Senkung bzw. zu einer mittleren 30-40%igen Senkung des Lp(a) und zur Stabilisierung der Plaquemorphologie. Die Pro(a)LiFe-Studie bestätigte mit prospektivem Multicenter-Design, dass die Lipid-Apherese mit zunehmender Apheresedauer zur effektiven Prävention kardiovaskulärer Ereignisse führt (Leebman et al 2013, Klingel R et al 2015). Die Infarkttrate kann um 97 % gesenkt werden (Jaeger et al 2009). Aktuell wird eine europäische Multicenterstudie zum Effekt der Apherese im Vergleich zu konservativer Therapie durchgeführt (Hohenstein et al 2017). Pelacarsen, ein Antisense-Oligonucleotid und ein spezifischer Lp(a)-Senker, der bei monatlicher Gabe zu einer 80-90%igen Lp(a)-Absenkung führt (Tsimikas 2020), wird aktuell in einer Phase-III-Studie hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei ca. 8000 Patienten geprüft. Studienergebnisse weiterer spezifischer Lp(a)-Senker werden in den nächsten Jahren erwartet (O'Donoghue et al 2022). Jenseits



Dr. med. Christoph Altmann

dieser Optionen, also auch außerhalb der Lipoprotein-Apherese und der Teilnahme an wissenschaftlichen Medikamentenstudien zur Senkung des Lipoproteins(a), besteht für jeden Patienten der therapeutische Anspruch, sämtliche sonstigen kardiovaskulären Risikofaktoren mit letzter Konsequenz so niedrig wie möglich zu halten, wenn schon das Risiko Lipoprotein(a) nur unvollkommen eliminiert werden kann:

- Diabetes-Therapie, falls erforderlich, mit optimal kardiovaskulär protektiven Substanzen wie GLP 1 Analogon und SGLT2 Hemmern
- absolute Tabakrauch – Abstinenz
- konsequente Blutdruck – Einstellung auf Werte von unter 135/85 mmHg bei Selbstmessung
- Senkung des LDL-Cholesterins soweit irgend möglich – mindestens jedoch auf unter 1,4 mmol/l/ (unter 55 mg%)
- gefäßgesunde Ernährung
- ausdauersportliche Bewegungstherapie mindestens 150 min/ Woche.

### Familiäre Hypercholesterinämie

Basis der Behandlung des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei familiärer Hypercholesterinämie sind auch die nicht-medikamentösen Maßnahmen und die günstige Beeinflussung der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren. Anders als beim Lipoprotein(a) bestehen aber zur Senkung des krankhaft erhöhten LDL-Cholesterins gute medikamentöse Verfahren, die im Rahmen eines Stufenschemas bei der Behandlung der FH zum Einsatz kommen (Mach et al 2020):

- Maximale lipidsenkende orale Therapie mit Statin zur Hemmung der LDL-C- Synthese
- Zugabe von Ezetimibe zur Verminderung der enteralen Aufnahme von LDL-Cholesterin
- Bempedoinsäure als Alternative z. B. bei Unverträglichkeiten von Statinen oder als Ergänzung zum Statin zur Intensivierung der Cholesterinsenkung
- PCSK9-basierte parenterale Therapie in Form von subkutaner Injektion als PCSK9-Hemmer Evolocumab oder Arilucumab (alle 2 Wochen) oder als PCSK9-Synthesehemmer Inclisiran alle 6 Monate

### Aktuelle Leitlinien – Empfehlungen zur Diagnostik

#### Lipoprotein(a)

Aufgrund der genetischen Disposition wurde die Empfehlung zu einer einmaligen Bestimmung von Lp(a) in die ESC-Leitlinie zum Management von Fettstoffwechselstörungen aufgenommen (Klasse-IIa-Emp-

fehlung) (Mach et al 2020). Der statistische Zusammenhang zwischen erhöhtem Lipoprotein(a) und einem vorzeitigen erhöhten Risiko für atherosklerotische Erkrankungen ist wissenschaftlich gesichert. Inzwischen ist auch ein statistischer Zusammenhang zwischen erhöhtem Lipoprotein(a) und Erkrankungen der Aortenklappe bekannt (Wilson et al 2019). Die Europäische Leitlinie zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen von 2019 empfiehlt, bei jedem Bürger wenigstens einmal im Leben das Lipoprotein(a) zu bestimmen (Thanassoulis 2019, Mach et al 2020). Internationale aktuelle Leitlinien empfehlen bei vorzeitiger Entwicklung einer atherosklerotischen Herzerkrankung das Lipoprotein(a) mit einem oberen Grenzwert von 50mg/dl bzw. 125 nmol/l als zusätzlichen Risikomarker zu bestimmen (Grundy et al 2019, Mach et al 2020).

#### Familiäre Hypercholesterinämie

Nach den aktuellen Europäischen Leitlinien EASC Guidelines 2020 (Mach et al 2020) ist eine FH in Betracht zu ziehen bei:

- KHK-Patienten im Alter von unter 60 Jahren (w) bzw. unter 55 Jahren (m)
- positiver Familien- Anamnese
- klinischen Zeichen wie Arcus cornealis am Auge oder Xanthomen der Haut
- stark erhöhten LDL-Cholesterin Werten nativ > 190 mg% (> 5 mmol/l)
- Mindesten 6 Punkten bei der strukturierten Befunderhebung DLCN-Score

Eine FH ist gesichert bei 8 Punkten im DLCN-Score bzw. bei Nachweis der genetischen Mutation am LDL-Rezeptor-Gen, am PCSK9-Gen oder am AboB-Gen.

Die gesetzlichen Krankenversicherungen haben sich verpflichtet, die Kosten für die relativ aufwendige genetische Untersuchung der zugrundeliegenden Gendefekte zu übernehmen, wenn der klinische Verdacht eindeutig bestätigt wurde (DLCN-Score von mindestens 6).

### Versorgungswirklichkeit in Deutschland

#### Lipoprotein(a)

Selbst bei jüngeren Herzinfarkt-Patienten wird in Deutschland nur selten das Lipoprotein(a) gemessen. Im ambulanten Bereich wird bei nur weniger als 1% aller Patienten mit atherosklerotischer Gefäßerkrankung das Lipoprotein(a) überhaupt bestimmt. Die internationalen Empfehlungen der Leitlinien zur rechtzeitigen und flächendeckenden Bestimmung des Lipoproteins(a) werden bisher nur lückenhaft umge-

Diagnosekriterien	Punkte
<b>1) Familiäre Vorgeschichte</b>	
Verwandter 1. Grades* mit bekannter frühzeitiger Koronar- oder Gefäßerkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre) oder Verwandter 1. Grades* mit bekanntem LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	1
Verwandter 1. Grades* mit Sehnenxanthom und/oder Arcus cornealis oder Kinder < 18 Jahre mit LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	2
<b>2) Klinische Vorgeschichte</b>	
Patient mit frühzeitiger KHK (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	2
Patient mit frühzeitiger zerebrovaskulärer oder peripher-vaskulärer Erkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	1
<b>3) Körperliche Untersuchung**</b>	
Sehnenxanthome	6
Arcus corneae vor einem Alter von 45 Jahren	4

Diagnosekriterien	Punkte
<b>4) LDL-C-Spiegel (ohne Behandlung)</b>	
LDL-C $\geq$ 325 mg/dL ( $\geq$ 8,5 mmol/L)	8
LDL-C 251–325 mg/dL (6,5–8,4 mmol/L)	5
LDL-C 191–250 mg/dL (5,0–6,4 mmol/L)	3
LDL-C 155–190 mg/dL (4,0–4,9 mmol/L)	1
<b>5) DNA-Analyse</b>	
Funktionelle Mutation in den LDLR-, ApoB- oder PCSK9-Genen	8
Pro Gruppe nur einen Punktwert, den höchsten zutreffenden, wählen – die Diagnose basiert auf der Gesamtzahl der erhaltenen Punkte.	
<b>&gt; 8 Punkte:</b> „eindeutige“ FH-Diagnose	
<b>6–8 Punkte:</b> „wahrscheinliche“ FH-Diagnose	
<b>3–5 Punkte:</b> „mögliche“ FH-Diagnose	

Diagnose der Familiären Hypercholesterinämie: Der Dutch Lipid Clinic Network Score<sup>1</sup>

setzt. Nach eigenen Beobachtungen wird bis jetzt bei Erkrankungen der Aortenklappe die Bestimmung des Lipoproteins(a) praktisch gar nicht berücksichtigt. Selbst bei frühem und vorzeitigem Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung wird das Lipoprotein(a) nach hiesigen Beobachtungen nur in deutlich weniger als 10 % der Fälle bestimmt (Altmann C 2022).

In den Niederlanden ist man hier schon einen Schritt weiter: Das Lipoprotein(a) wird flächendeckend gescreent, bei einem positiven Befund auch Verwandte ersten und zweiten Grades. Die Versorgungswirklichkeit in Deutschland ist noch weit von der ESC-Empfehlung zur Messung des Lp(a)-Spiegels entfernt. In der akutmedizinischen Behandlung von Infarkt-Patienten spielen angeborene Fettstoffwechselstörungen bisher häufig eine untergeordnete Rolle. Nach aktuellen deutschlandweiten Erhebungen wird Lp(a) nach einem Herzinfarkt vor dem 60. Lebensjahr nur bei etwa 5 % der Betroffenen bestimmt. Selbst bei einem jahrelangen KHK-Verlauf wird oft erst viel zu spät nach dem Lp(a)-Wert gesucht. Das wiederholt vorgetragene Argument, die Bestimmung lohne sich nicht, weil keine Therapie zur Verfügung stehe, halten wir für unbegründet. Alle Infarkt-Patienten haben einen gesetzlichen und medizinischen Anspruch auf eine Ursachenabklärung, soweit dies möglich ist. Die Betroffenen benötigen eine besondere und gezielte Aufklärung durch fachkundige Ärzte.

### Familiäre Hypercholesterinämie

Die FH ist in Deutschland unterdiagnostiziert und unterbehandelt.

Aktuell werden nur 15 % aller Fälle erkannt. Die Erkrankung wird differentialdiagnostisch häufig nicht bedacht (Allejo-Vaz et al 2021). Die etablierten und wissenschaftlich evaluierten Werkzeuge zur Befunderhebung werden in der Regel nicht angewendet. Wenn Patienten zur weiteren Diagnostik in spezialisierte Fachzentren überwiesen werden, dann meist ohne die entsprechende strukturierte Befunderhebung, nach Ergebnissen des CASCADE FH – Registers nur in etwa einem Viertel der Fälle (Ahmed et al 2016). Im Alltag wird die Erkrankung entweder nicht in Erwägung gezogen oder intuitiv beurteilt. Der Gentest ist möglich, wird aber selten genutzt. In einer wissenschaftlichen Untersuchung zur Bereitschaft von über 400 Betroffenen und Angehörigen für eine (kostenlose) humangenetische Untersuchung auf FH zeigten nur 1/3 der angesprochenen Risikopatienten und Angehörigen eine Bereitschaft zum Gespräch und nur etwa 30 % eine Bereitschaft für die humangenetische Untersuchung. Die angesprochenen Angehörigen lehnten fast durchgehend die humangenetische Untersuchung ab. Letztlich erhielten unter 25 % der Befragten den Gentest, der dann bei etwa 2/3 ein positives Ergebnis zeigte (Gidding et al 2020).

### Eigene Erfahrungen

In der MEDIAN Klinik Bad Gottleuba werden seit etwa 10 Jahren jüngere Patienten mit vorzeitiger Atherosklerose systematisch auf Lipoprotein(a) untersucht. Dabei zeigt sich bei etwa einem Drittel der zugewiesenen Patienten ein auffällig erhöhter Lipoprotein(a)-Wert von über 75 nmol/l. Fast immer wurde die Diagnose (auch nach längerem Krankheitsverlauf) erst in unserer Einrichtung gestellt.

Ausgehend von der großen Anzahl der Betroffenen und dem hohen Informationsbedürfnis wurde in der MEDIAN Klinik Bad Gottleuba eine systematische Schulung für Patienten mit vorzeitiger Atherosklerose und mit Aortenklappen-Erkrankungen entwickelt. Diese Schulung wird im Abstand von 2 Wochen in einer Kleingruppe durchgeführt und beinhaltet Informationen über Lipoprotein(a), über aktuelle Studien mit neuen Medikamenten, über die Möglichkeiten der Apherese, über die Bedeutung der übrigen Risikofak-

toren und über den Umgang mit dem genetischen Risiko (Altmann 2020).

Seit 2015 finden regelmäßig Patiententreffen mit durchschnittlich 100 Teilnehmern in unserer Einrichtung statt. Einige der betroffenen Patienten unserer Klinik gründeten 2019 unter wesentlicher Mitwirkung des Landesverbandes Sachsen (LVSPR) in Dresden eine digitale Selbsthilfegruppe für Lp(a)-Patienten (<https://lipidhilfe-lpa.de>). Dank unbürokratischer Unterstützung von Verbänden und Krankenkassen breiteten sich die Aktivitäten der Selbsthilfegruppe schnell aus. Zahlreiche digitale Veranstaltungen werden inzwischen angeboten und ein eigener YouTube-Kanal eingerichtet, auf dem sich Betroffene umfassend informieren können.

Die Selbsthilfegruppe kann helfen, Betroffene aus der Isolation hinaus zu begleiten, Informationsmöglichkeiten zu schaffen, und die Aufmerksamkeit für die Diagnose „angeborene Fettstoffwechselstörungen“ bei vorzeitigem Auftreten von Herz- und Gefäßerkrankungen zu erhöhen.

### Öffentlichkeitsaktion Deutscher Fachgesellschaften zum Weltherztag 2022

Im Frühjahr 2021 trat die Selbsthilfegruppe [www.lipidhilfe-lpa.de](http://www.lipidhilfe-lpa.de) mit Unterstützung des Landesverbandes Sachsen zur Prävention und Rehabilitation und der MEDIAN Klinik Bad Gottleuba an die Deutsche Herzstiftung heran. Nach

Zustimmung für die Aufklärungsaktion durch den Vorstand der Deutschen Herzstiftung schlossen sich weitere Deutsche Fachgesellschaften der Aktion an (Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft zur Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, Lipid-Liga e. V.). Es entstand ein in dieser Konstellation bis dato einmaliges Aktionsbündnis für die Öffentlichkeitsaktion: „Herzinfarkt unter 50? Blutfette beachten! Lipoprotein(a) bestimmen!“, die seit Ende September 2022 bundesweite Aufmerksamkeit erzielt hat.



Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Dr. med. Christoph Altmann  
Chefarzt Klinik für Herz-Kreislauf-  
Erkrankungen  
MEDIAN Klinik Bad Gottleuba  
Königstraße 39  
01816 Bad Gottleuba-Berggießhübel  
[www.median-kliniken.de](http://www.median-kliniken.de)

# Orexin-Rezeptor-Antagonisten

## Neue Generation von Wirkstoffen in der Insomniebehandlung

Die Insomniebehandlung erlebt in den letzten Jahren einen neuen Aufschwung. Die bereits etablierten Therapiekonzepte werden durch eine neue Generation von Schlafmitteln, den Orexin-Rezeptor-Antagonisten, ergänzt. Im Unterschied zu herkömmlichen Hypnotika wirken Orexin-Rezeptor-Antagonisten nicht allgemein dämpfend, sondern fokussiert auf das Orexin-System und führen zu einem erholsamen Schlaf ohne Toleranzentwicklung. Auch in Deutschland ist mit Daridorexant ein solcher „Schlafverschaffer“ (Hypnoporon) seit kurzem erhältlich.

### Einleitung

Insomnien führen neben gesundheitlichen Einschränkungen und Folgeerkrankungen auch zu weitreichenden sozioökonomischen Konsequenzen. Man geht davon aus, dass in industrialisierten Ländern bis zu 10 % der Bevölkerung von einer Insomnie betroffen sind (Ohayon, 2002). In Deutschland wird eine ähnliche Prävalenz angenommen, jedoch geben sogar bis zu 20 % der Personen an, mindestens dreimal pro Woche schlecht zu schlafen und beklagen Ein- oder Durchschlafprobleme (Schlack et al., 2013). Wenn diese Symptome länger als 3 Monate anhalten, liegt eine chronische insomnische Störung vor. Dabei kommt dem gesunden Schlaf eine entscheidende Bedeutung zu. Schlaf ist für die mentale und körperliche Gesundheit wichtig (siehe Abb. 1). Im Schlaf regeneriert der Körper, füllt Energiespeicher auf, toxische Abfallprodukte werden abgebaut und Entzündungsaktivität wird moduliert. Eine zentrale Rolle kommt dem Schlaf auch bei der Gedächtniskonsolidierung zu, die in den unterschiedlichen Schlafstadien durch thalamokortikale Rhythmen enkodiert wird (Ladenbauer et al., 2017). Eine daraus resultierende eingeschränkte geistige Leistungsfähigkeit und Konzentration ist neben der Tagesmüdigkeit eines der Kernsymptome der Insomnie. Eine reduzierte Leistungsfähigkeit am Tag führt wiederum zu einer mentalen Unzufriedenheit und Stimmungsschwankungen. Daher ist die Verbesserung der Tagesaktivität eines der Therapieziele bei der Insomniebehandlung.



PD Dr. med. Yaroslav Winter



Dr. med. Erik Ellwardt

Die Insomnie kann als nicht-organische Variante allein auftreten, oder aber als Komorbidität bei zahlreichen psychiatrischen, neurologischen oder internistischen Erkrankungen. Die Behandlung der Insomnie ist unabhängig von der Ursache wichtig, um die eingangs erwähnten Einschränkungen zu vermeiden. Denn insomnische Symptome können Komorbiditäten verstärken oder auslösen (siehe Abb. 2). Da Insomnien häufig vorkommen, ist von hohen gesellschaftlichen Kosten auszugehen, auch wenn belastbare Daten hierzu nicht vorliegen.

Die Insomnie kann als nicht-organische Variante allein auftreten, oder aber als Komorbidität bei zahlreichen psychiatrischen, neurologischen oder internistischen Erkrankungen. Die Behandlung der Insomnie ist unabhängig von der Ursache wichtig, um die eingangs erwähnten Einschränkungen zu vermeiden. Denn insomnische Symptome können Komorbiditäten verstärken oder auslösen (siehe Abb. 2). Da Insomnien häufig vorkommen, ist von hohen gesellschaftlichen Kosten auszugehen, auch wenn belastbare Daten hierzu nicht vorliegen.

Es ist aber zu konstatieren, dass neben direkten Therapie-assoziierten Kosten (Medikamente, kognitive Verhaltenstherapie, Polysomnographie etc.) auch die indirekten Kosten (Fehlen am Arbeitsplatz, Frühberentung) zu einem wesentlichen Faktor zu den Gesamtkosten beitragen, so dass eine adäquate Behandlung der Insomnie durch Ärzte notwendig ist. Insomnien sind häufig sehr langanhaltend und Patienten versuchen sich zuerst selbst zu behandeln. Die meist insuffiziente Behandlung fördert oftmals die Chronifizierung der Störung und steigert weiter die indirekten Kosten, welche die direkten Kosten wahrscheinlich um ein Vielfaches übersteigen.

### Nicht-medikamentöse Therapie

Mit Diagnosestellung einer Insomnie, ist eine Therapie durch den Arzt einzuleiten. Bevor medikamentöse Therapien zum Einsatz kommen, muss eine nicht-medikamentöse Therapie in Form einer kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) angeboten werden. Wenn diese nicht wirkt oder nicht angewandt werden kann, können unterstützend Medikamente eingesetzt werden (siehe S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“).

Die KVT-I konnte bereits in mehreren Meta-Analysen gute Ergebnisse bei primären als auch komorbiden Insomnien zeigen. Interessanterweise ist bei komorbiden Insomnien auch eine klinische Besserung der Komorbidität aus dem psychiatrischen, neurologischen oder internistischen Fachgebiet möglich. So könnte beispielsweise eine Besserung der depressiven oder ängstlichen Symptomatik erreicht werden. Die KVT-I beinhaltet Elemente aus verschiedenen Bereichen. Im Rahmen der Psychoedukation werden Patienten über die Regulation und Funktion von Schlaf aufgeklärt und erlernen, wie diese Prozesse beeinflusst werden können. Weitere Elemente der KVT-I umfassen Entspannungsübungen, Restriktionen der Schlafzeit sowie eine klare Strukturierung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Besonders schwierig erscheint das Durchbrechen nächtlicher Grübelschleifen der Patienten. Hier kommen ähnliche Techniken wie bei der Depressionsbehandlung im Rahmen kognitiver Interventionen zur Anwendung.

### Medikamentöse „Old-School“ Behandlung der Insomnie

Der medikamentösen Behandlung kommt eine wichtige Bedeutung zu. Jedoch sind die Auswahl des richtigen Präparates und eine angemessene Behandlungsdauer zu beachten. Bevor ein neues Präparat erwogen wird, sollte jedoch zuerst geprüft werden, ob bereits Medikamente eingenommen werden, die möglicherweise eine Insomnie auslösen könnten. Dazu zählen bestimmte Antibiotika, antriebssteigernde Antidepressiva wie die SSRIs, Antihypertensiva ( $\beta$ -Blocker) oder Hormonpräparate. Stimulierende Substanzen, wie regelmäßiger Kaffeeconsum, Amphetamine oder aber Alkohol modulieren ebenso das Schlafverhalten und sollten vor der Initiierung einer medikamen-

tösen Therapie abgesetzt werden. Für eine Wirkung von Phytopharmaka wie Baldrian, Passionsblume, Melisse oder Hopfen gibt es zwar Hinweise, aber keine gesicherte Evidenz. Leitlinienbasiert kann deren Einsatz aufgrund der Datenlage nicht empfohlen werden.

Benzodiazepine sind zur Kurzzeitbehandlung der Insomnie (max. 4 Wochen) zugelassen. Es sind jedoch die Gewöhnungseffekte und die zum Teil sehr langen Halbwertszeiten zu beachten, die zu einem Überhang und einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit am Tag beitragen können. Dieses Problem haben die Z-Substanzen, welche auch über die GABAergen Benzodiazepinrezeptoren wirken, aufgrund der geringeren Halbwertszeit nicht und eignen sich daher für die kurzfristige Anwendung besser. Seit 2021 ist außerdem Eszopiclon zugelassen, welches eine gute schlaffördernde Wirkung bei geringem Abhängigkeitspotential bietet. Es kann bei chronischen Insomnien in besonderen Fällen bis zu 6 Monate angewandt werden.

Sedierende Antidepressiva werden in Deutschland häufig off-label in der Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt. Dazu zählen insbesondere Amitriptylin, Mirtazepin oder Trazodon. Dabei macht man sich die zeitgleiche antidepressive Wirkung zunutze, die bei einigen Patienten komorbid zu beobachten ist. Zugelassen sind diese Medikamente zur Behandlung von Depressionen und nicht für die Behandlung von primären Insomnien. Natürlich können aber die sekundären (symptomatischen) Insomnien im Rahmen von Depressionen mit sedierenden Antidepressiva behandelt werden. Doxepin wiederum ist in Deutschland das einzige Antidepressivum, welches auch bei isolierter Schlafstörung zugelassen ist. Generell zu beachten ist, dass die schlafanstoßende Wirkung bei den genannten Präparaten schon bei sehr geringen Dosen zu erwarten ist (z. B. Mirtazepin mit 3,75 mg starten).

Neuroleptika werden häufig im geriatrischen Bereich eingesetzt. Melperon und Pipamperon sind für die Behandlung von Insomnien zugelassen. Andere Neuroleptika wie Quetiapin, Olanzapin oder auch Clozapin können bei komorbider Schlafstörung als Symptom einer psychischen Erkrankung eingesetzt werden. Für alle Präparate gilt, dass es keine gesicherte Evidenz für die Indikation Schlafstörungen gibt und der Einsatz dieser Präparate kurzfristig bezüglich des Behandlungserfolges evaluiert werden sollte. Ähnlich liegt auch für die Antihistaminika wenig Evidenz vor. Sie sind jedoch zum Teil frei verkäuflich und kommen entsprechend häufig zum Einsatz.

Retardiertes Melatonin ist für Patienten  $\geq 55$  Jahre mit Insomnie für eine Dauer von maximal 3 Monaten zugelassen. Jedoch

Abbildung 1:

## Schlaf ist ein aktiver Prozess und sowohl für eine körperliche als auch mentale Gesundheit von zentraler Bedeutung<sup>1,2</sup>

Folgende Prozesse werden als zentrale Aufgaben des Schlafs gesehen<sup>1-7</sup>:

**Physiologische Regeneration**



**Energiespeicher**



**Beseitigung metabolischer Abbauprodukte**



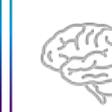
**Synthese von Makromolekülen**



**Modulation von Entzündungsmarkern**



**Gedächtnis Konsolidierung**



1. Purves D, et al, eds. Neuroscience. 6th ed: Sinauer Associates; 2018; 2. Kryger MH, et al, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Elsevier; 2017; 3. Peever J, et al. Curr Biol. 2017;27(22):R1237-R1248; 4. Schwartz JR, et al. Curr Neuropharmacol. 2008;6(4):367-378; 5. Landolt HP, et al, eds. Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology. Springer International Publishing; 2019. Barrett JE, ed. Handbook of Experimental Pharmacology; vol 253; 6. Marshall L, et al. Int Rev Neurobiol. 2002;52:93-131; 7. Irwin MR, et al. Biol Psychiatry. 2016;80(1):40-52.

kann der Einsatz aufgrund der eher geringen Wirksamkeit nicht grundsätzlich empfohlen werden. Agomelatin hat aufgrund veränderter Rezeptoraffinitäten nur eine Zulassung für die Behandlung der Depression. Bei entsprechenden Patienten kann man sich seine schlafanstoßende Wirkung aber auch zur Behandlung einer komorbiden Insomnie zunutze machen.

### Neue Generation: Orexin-Antagonisten

Alle vorgestellten medikamentösen Therapieoptionen wirken sehr unspezifisch und meistens über mehrere Rezeptorsysteme. Ein ideales Schlafmittel würde ein physiologisches Schlafmuster induzieren und zu keiner Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung führen. Im Hypothalamus wird das Neuropeptid-Hormon Orexin (Hypocretin) produziert, welches maßgeblich in der Regulation unserer Schlaf- und Wachphasen involviert ist (Sakurai, 2007) und daher als ein geeignetes Zielmolekül erscheint. Eine Mutation im entsprechenden HCRT-Gen kann sogar zur Narkolepsie führen, einer Erkrankung, für die Einschlafattacken charakteristisch sind. Orexin fördert die Wachheit über die Orexin-Rezeptoren OX1R und OX2R. Bei der Insomnie besteht ein Zustand überaktiver Wachheit, der durch einen Orexin-Ant-

Abbildung 2:

## Insomnie ist eine eigene Krankheitsentität, die unabhängig von Komorbiditäten angemessen behandelt werden muss<sup>1,2</sup>

Hauptkomorbiditäten der Insomnie<sup>3</sup>

- Insomnische Symptome können **trotz der Behandlung komorbider Störungen fortbestehen oder sich sogar verschlimmern**<sup>3-6</sup>
- Für die Behandlung von Komorbiditäten verschriebene **Medikamente können insomnische Symptome hervorrufen**<sup>4,6,7</sup>
- Insomnische Symptome können **Komorbiditäten verschlimmern oder dazu beitragen**<sup>1,7-11</sup>

Psychiatrische	Internistische	Neurologische	Einnahme/ Abhängigkeit von Substanzen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressive Störungen</li> <li>• Bipolare Störungen</li> <li>• Generalisierte Angststörung (GAD)</li> <li>• Panikstörung</li> <li>• Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)</li> <li>• Schizophrenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COPD</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• CKD</li> <li>• HIV Infektion</li> <li>• Malignome</li> <li>• Rheumatische Erkrankungen</li> <li>• Chronische Schmerzen</li> <li>• Schlafapnoe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurodegenerative Erkrankungen</li> <li>• Letale familiäre Insomnie</li> <li>• Zerebrovaskuläre Erkrankungen</li> <li>• MS</li> <li>• Schädel-Hirn-Trauma</li> <li>• Restless-Leg-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol</li> <li>• Nikotin</li> <li>• Koffein</li> <li>• Marihuana</li> <li>• Opiode</li> <li>• "Designer" Drogen</li> <li>• Kokain</li> <li>• Amphetamin</li> </ul>

Unabhängig von Komorbiditäten ersetzt nun eine einzelne Definition der Insomnischen Störung frühere Klassifikationen. **Insomnische Störung wird als eigene Krankheitsentität anerkannt, die eine spezifische und angemessene Behandlung erfordert**<sup>1,2</sup>

CKD = chronic kidney disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; MS = Multiple Sklerose; PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; 1. Roth T. Am J Manag Care. 2009;15(suppl):S6-S13; 2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013; 3. Riemann D, et al. J Sleep Res. 2017;26(6):675-700; 4. Doghramji K, et al. Sleep Med Clin. 2016;11(4):503-514; 5. McClintock SM, et al. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(2):180-186; 6. Wichniak A, et al. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(9):63; 7. Khurshid KA. Innov Clin Neurosci. 2018;15(3-4):28-32; 8. Miller MB, et al. Drug Alcohol Depend. 2017;181:200-207; 9. Janssen HCPJ, et al. Eur Respir Rev. 2019;28(153):19080; 10. Sweetman A, et al. Brain Sci. 2019;9(12):371; 11. Javaheri S, et al. Chest. 2017;152(2):435-444.

Forum Sanitas – Das informative Magazin · 1. Ausgabe 2023 | 19

agonismus deutlich zielgerichteter behandelt werden kann, als z. B. durch eine generelle Hemmung des ZNS durch einen GABA-Agonismus mit entsprechenden ungewollten zentralnervösen Nebenwirkungen. In den USA sind bereits drei Orexin-Rezeptor-Antagonisten zugelassen, welche die Bindung von Orexin A und B an die entsprechenden Rezeptoren unterbinden und somit Schlaf induzieren. Suvorexant (Belsomra®) ist seit 09/2014, Lemborexant (Dayvigo®) seit 12/2019 und Daridorexant (QUVIVIQ®) seit 01/2022 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zugelassen. Da es sich bei allen diesen Präparaten um duale Antagonisten handelt, werden jeweils beide Orexin-Rezeptoren (OX1R und OX2R) blockiert. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bereits eine überzeugende Wirksamkeit in der Reduktion der Einschlafzeit bei einem sehr milden Nebenwirkungsprofil (Michelson et al., 2014).

Im Unterschied zu herkömmlichen Hypnotika, die unspezifisch dämpfend (v.a. GABA-erg) in zahlreichen Hirnstrukturen wirken, entfalten Orexin-Rezeptor-Antagonisten ihren Effekt fokussiert im Orexin-System. Sie führen zu einem erholsamen Schlaf ohne Überhang mit Somnolenz am Folgetag und zeigen keine Toleranzentwicklung. Aus diesem Grund ist der Begriff „Hypnotikum“ für die Orexin-Rezeptor-Antagonisten nicht mehr zutreffend. Um den Unterschied zu den Hypnotika deutlicher zu machen, ist eine neue Bezeichnung für diese Substanzgruppe angebracht. Man könnte von einem „Hypnoporon“ (altgriechisch „hýpnos“ für Schlaf und „-πορον“ (poron) für „Resource/Quelle“ bzw. „verschaffen“), also „Schlafverschaffer“ oder „Schlafquelle“ sprechen.

### **Daridorexant: Erster Orexin-Rezeptor-Antagonist in Europa**

Im April 2022 wurde Daridorexant von der Europäischen Kommission als erster dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist in Europa zugelassen. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die Zulassung von Daridorexant wurden im Rahmen von zwei multizentrischen Phase-III-Studien mit insgesamt ca. 1.850 Teilnehmern erhoben. Es gab zwei zulassungsrelevante fast identische Studien (Studie 301 und Studie 302, nur unterschiedliche Dosierungen) für die Behandlung mit Daridorexant über 3 Monate. Zusätzlich erfolgte eine Verlängerungsstudie (Studie 303), welche die Patienten aus den zwei voraus-

gegangenen Studien (Studie 301 und Studie 302) eingeschlossen hatte, um die Langzeitdaten über weitere 9 Monate zu erheben. Eingeschlossen wurden Erwachsene  $\geq 18$  Jahre, bei denen nach DSM-5-Kriterien eine insomnische Störung diagnostiziert wurde. In dieser Population waren ältere Personen ( $\geq 65$  Jahre) mit ca. 40 % ausreichend vertreten. In einer Dosis von 50 mg verbesserte Daridorexant den Schlaf signifikant in allen primären Endpunkten (Wake After Sleep Onset = WASO, Latency To Persistent Sleep = LPS, Subjective Total Sleep Time = sTST). Ohne auf die einzelnen Messparameter im Detail einzugehen, kann man konstatieren, dass rechnerisch die regelmäßige Einnahme

von 50 mg Daridorexant pro Therapiewoche eine ganze Nacht eines erholsamen Schlafes schenkt.

Die Verträglichkeit von Daridorexant war gut. Als die häufigsten unerwünschten Ereignisse wurden Nasopharyngitis und Kopfschmerzen mit jeweils 6 % berichtet. Bemerkenswert ist, dass Somnolenz und Stürze unter Daridorexant seltener als in der Placebo-Gruppe auftraten. Dies ist möglicherweise auf den erholsamen Schlaf unter Daridorexant zurückzuführen.

Seit November 2022 ist Daridorexant auf dem deutschen Markt erhältlich und ist eine neue Perspektive in der Therapie von chronischen Insomnien. Die zugelassene Indikation lautet: „Daridorexant wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.“ Daridorexant ist das einzige Hypnotikum, welches per Fachinformation keine zeitliche Einschränkung vorgibt. Lediglich die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Daridorexant ist mit der Markteinführung ebenso wie alle anderen schlaffördernden Mittel über einen Zeitraum von 28 Tagen uneingeschränkt erstattungsfähig. Unter Berücksichtigung einer detaillierten Dokumentation, kann die Erstattung auch über die 28 Tage hinausgehend gewährt werden. Die empfohlene Dosierung sind 50mg Daridorexant 30 Minuten vor dem Zubettgehen. Nur unter bestimmten Umständen, wie z. B. einer mäßigen Leberfunktionsstörung bzw. einer gleichzeitigen Gabe mittelstarker CYP-3A4-Inhibitoren, sollte eine Dosisanpassung auf 25mg vorgenommen werden.

### **Fazit**

Insomnien sind häufig und mit gesundheitlichen sowie sozioökonomischen Folgen assoziiert. Für die erfolgreiche Therapie sind eine professionelle Betreuung und ein individuelles Behandlungskonzept erforderlich. Beginnen sollte man mit einer KVT-I. Sollte diese scheitern oder nicht verfügbar sein, dann ist ein medikamentöser Ansatz zu erwägen. Dafür stehen unterschiedliche Wirkstoffe zur Verfügung. Seit November 2022 ist mit Daridorexant nun auch der erste Orexin-Rezeptor-Antagonist auf dem deutschen Markt erhältlich. Aufgrund des fokussierten Wirkmechanismus im Orexin-System im Unterschied zur allgemein-dämpfenden, sedierenden Wirkung der Hypnotika, ermöglichen Orexin-Rezeptor-Antagonisten, wie Daridorexant, einen erholsamen Schlaf ohne Hinweise auf Überhang am nächsten Morgen und Toleranzentwicklung.

### **Literatur**

- LADENBAUER, J., LADENBAUER, J., KULZOW, N., DE BOOR, R., AVRAMOVA, E., GRITNER, U. & FLOEL, A. 2017. Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *J Neurosci*, 37, 7111-7124.
- MICHELSON, D., SNYDER, E., PARADIS, E., CHENGAN-LIU, M., SNAVELY, D. B., HUTZELMANN, J., WALSH, J. K., KRYSTAL, A. D., BENCA, R. M., COHN, M., LINES, C., ROTH, T. & HERRING, W. J. 2014. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 13, 461-71.
- OHAYON, M. M. 2002. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*, 6, 97-111.
- SAKURAI, T. 2007. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*, 8, 171-81.
- SCHLACK, R., HAPKE, U., MASKE, U., BUSCH, M. & COHRS, S. 2013. [Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 740-8.

## **Informationen**

■ PD Dr. med. Yaroslav Winter  
Leitung Zentrum für Epilepsie und  
Schlafmedizin Mainz

Dr. med. Erik Ellwardt  
Facharzt, Klinik und Poliklinik für  
Neurologie  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstraße  
55131 Mainz  
www.unimedizin-mainz.de

An dieser Stelle möchten wir auf die Online-Fortbildung zu diesem Thema im März 2023 hinweisen, die vom Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz organisiert wird. Anmeldungen für die CME-zertifizierte Online-Fortbildung:  
NE-W.zentrum@unimedizin-mainz.de

# Akuttherapie der Migräne

Migräne ist eine weitverbreitete anfallsartig auftretende neurologische Erkrankung. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Migräneattacken sind meistens durch einseitige, pulsierende und pochende Kopfschmerzen gekennzeichnet, ein beidseitiges Auftreten der Kopfschmerzen ist jedoch möglich. Charakteristisch ist die Zunahme der Kopfschmerzintensität bei körperlicher Aktivität. Typischerweise werden die Attacken von Appetitlosigkeit, Übelkeit (zum Teil auch mit Erbrechen), Licht-, Geräusch-, und Geruchsempfindlichkeit begleitet. Die Attackendauer ist unterschiedlich. Migräne kann mit und ohne Aura auftreten. Im Dezember 2022 erschienen neue Leitlinien zur Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne (1).

## Einleitung

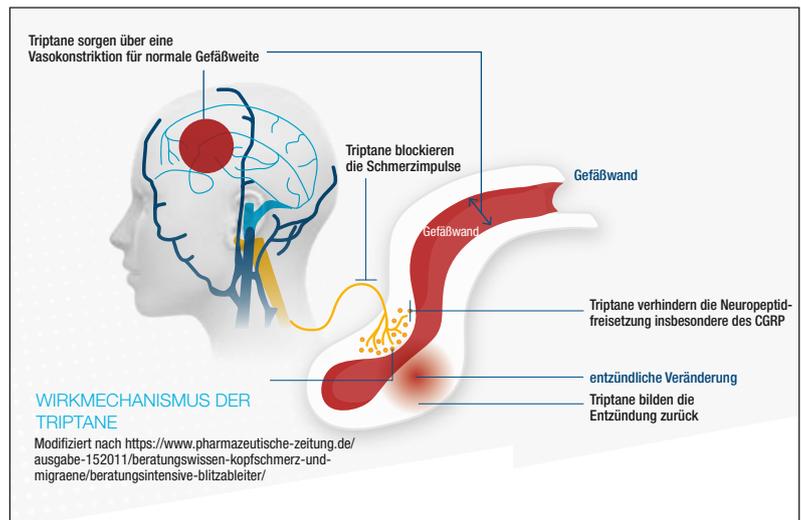
Die internationale Kopfschmerz-Klassifikation definiert für eine typische Kopfschmerz-Migräneattacke eine Dauer von 4-72 Stunden (2). Kinder leiden häufig unter kürzeren Kopfschmerzattacken; im Alter können die vegetativen Begleitsymptome geringer ausgeprägt sein. Etwa 15 % der Migräne-Patienten berichten über neurologische Reiz- oder Ausfallssymptome, die häufig den Attacken vorausgehen und zwischen 5 und 60 Minuten (meist 20-30 Minuten) andauern. Die häufigste Form der sog. „Migräneaura“ ist die visuelle Aura mit dem Auftreten eines Flimmerskotoms oder eines Gesichtsfeldausfalls. Typisch sind auch Sprach- und Wortfindungsstörungen, gelegentlich kommt es auch zu sensiblen Auren mit einer aufsteigenden Sensibilitätsstörung – häufig beginnend an der Hand, die sich bis zum Gesicht ausbreiten kann. Motorische Auren, die von einer vorübergehenden motorischen Schwäche gekennzeichnet sind, treten deutlich seltener auf. Charakteristisch für die Migräneaura ist die Ausbreitung der Symptome über mehrere Minuten.

## Pathophysiologie

Es wird angenommen, dass die Attacke im Bereich des Hypothalamus beginnt, in Folge kommt es zur Aktivierung des Kerngebietes des N. trigeminus, dabei wird CGRP (Calcitonin Gene related Peptide) freigesetzt, was dann zusammen mit anderen Neuropeptiden eine Kaskade aus Änderung der Gefäßweite, steriler Inflammation, Schmerz und vegetativen Begleitsymptomen auslöst. Der Migräneaura liegt eine elektrische Depolarisationswelle (Cortical Spreading Depression) zugrunde, die sich über den Kortex zieht.

## Diagnostik

Die Diagnose wird durch den Arzt anamnestisch aufgrund der Schilderung der Kopfschmerzattacken und der Begleitsymptome gestellt. Eine klinisch-neurologische Untersuchung ergänzt die Diagnostik und dient vor allem dazu, andere neurologische Symptome als Hinweis auf eine sekundäre Kopfschmerzkrankung nicht zu übersehen. Zerebrale Bildgebung ist nicht zwangsläufig notwendig, jedoch dann indiziert, wenn auffällige Untersuchungsbefunde bestehen oder sich aus der Anamnese Aspekte ergeben, die nicht typisch für eine Migräneerkrankung sind. So tritt die Migräne typischerweise in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter erstmalig auf. Wenn Kopfschmerzen zum ersten Mal nach dem 50. Lebensjahr auftreten, sollte dies immer Anlass zur weiterführenden Diagnostik sein. Laut Kopfschmerz-Klassifikation müssen mindestens 5 Attacken aufgetreten sein, bevor die Diagnose einer Migräne gestellt werden kann. Hilfreich zur Diagnostik ist ein Kopfschmerzkalender, der Attackendauer, Begleitsymptome, Häufigkeit der Attacken und Wirksamkeit der Medikation erfasst. Zur



Verfügung stehen papierbasierte Kopfschmerzkalender (3) in unterschiedlichen Sprachen oder aber zahlreiche Kopfschmerzapps, zum Beispiel eine kosten- und werbefreie App der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) (4).

## Therapieoptionen

Bei der Behandlung der Migräne ist ein schrittweises Vorgehen sinnvoll. Beim ersten Arztbesuch sollten Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen, dann die Information über die Erkrankung. Dazu kann ein Patientenratgeber hilfreich sein (5). Zu Therapiebeginn wird die Akuttherapie der einzelnen Migräneattacke von der prophylaktischen Behandlung mit dem Ziel die Häufigkeit des Auftretens von Migräneattacken zu reduzieren unterschieden.

Zur Planung der Akuttherapie und zur Auswahl der geeigneten Medikation sollte der Patient auch befragt werden, welches Symptom der Migräneattacken ihn am meisten beeinträchtigt (Most bothersome symptom). Darüber hinaus ist das Auftreten der Migräneattacken und die Entwicklung des Migräneschmerzes im Verlauf einer Migräneattacke für die Auswahl der Therapie entscheidend. Es macht durchaus einen Unterschied, ob Betroffene regelhaft aus dem Nachtschlaf aufwachen und die Kopfschmerzen dann schon sehr schwer ausgeprägt sind oder ob die Patienten langsam im Tagesverlauf die Entwicklung einer Migräneatta-



Priv.-Doz. Dr. med.  
Charly Gaul

cke mit schrittweisem Auftreten der Begleitsymptome bemerken – und somit rechtzeitig reagieren können.

Wahrscheinlich wird die Mehrzahl der Migräneattacken mit freiverkäuflichen Analgetika behandelt und Ärzte sehen in den Sprechstunden vor allem Betroffene, die mit der freiverkäuflichen Medikation nicht ausreichend gut versorgt sind, oder die aufgrund der Häufigkeit Ihre Kopfschmerzattacken eine Prophylaxe benötigen. Zur Akuttherapie der Migräne sind Analgetika geeignet und werden häufig eingesetzt (Tab. 1). Die Zugabe eines Protonenpumpenhemmers ist nicht zwingend erforderlich.

**Tabelle 1: Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) zur Migränebehandlung (www.dgn.org/leitlinien)**

- ASS 1000 mg oder ASS 900 mg + MCP 10 mg
- Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg
- Diclofenac-Kalium 50 mg/100 mg
- Naproxen 500 mg
- Phenazon 500–1000 mg
- Kombinationsanalgetika:  
2 Tabletten ASS 250 mg/265 mg + Paracetamol 200 mg/  
265 mg + Koffein 50 mg/65 mg

Die Zugabe eines Antiemetikums kann aufgrund der Beteiligung des Verdauungstraktes (Gastroparese) in der Migräneattacke die Resorption von Akutmedikamenten deutlich verbessern und die Übelkeit reduzieren. Für das Erwachsenenalter sind Metoclopramid 10 mg oder Domperidon 10 mg zur Antiemese die erste Wahl. Häufig wird auch Dimenhydrinat eingenommen, Studiendaten existieren dazu jedoch praktisch nicht.

Eine migränespezifische Therapie kann mit Triptanen (5HT<sub>1B/1D</sub> Agonisten) erfolgen. Diese greifen an Serotoninrezeptoren an und hemmen u.a. die Ausschüttung von CGRP. Nach der Geschwindigkeit des Wirkeintritts, der Wirkstärke und der Halbwertszeit können Triptane eingeordnet werden. Wobei die pharmakologischen Charakteristika nicht zwangsläufig etwas über die individuelle Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Patienten vorhersagen. Die frühzeitige Einnahme der Akutmedikation ist deutlich besser wirksam als eine verzögerte Einnahme. Darüber müssen Betroffene intensiv aufgeklärt werden. In Deutschland stehen 7 verschiedene Triptane (zum Teil in unterschiedlichen Dosierungen) in 4 unterschiedlichen Applikationsformen zur Verfügung, was eine individuelle Anpassung der Therapie an die jeweiligen Patientenbedürfnisse ermöglicht (Tab. 2).

**Tabelle 2: Übersicht Akutmedikation mit Triptanen (www.dgn.org/leitlinien)**

**Schneller Wirkeintritt:**

- Sumatriptan 3 mg/6 mg s.c.
- Eletriptan 20 mg/40 mg/80 mg p.o.
- Rizatriptan 5 mg/10 mg p.o. (Tabl. und Schmelztabletten)
- Zolmitriptan 5 mg (Nasenspray)

**Mittelschneller Wirkeintritt und länger anhaltende Wirkung:**

- Sumatriptan 50 mg (OTC)/100 mg p.o.
- Zolmitriptan 2,5 mg/5 mg p.o. (Tabl. und Schmelztabletten)
- Almotriptan 12,5mg p.o. (OTC)

**Langsamere Wirkeintritt mit lang anhaltender Wirkdauer:**

- Naratriptan 2,5 mg p.o. (OTC)
- Frovatriptan 2,5 mg p.o.

**Vorgehen bei unbefriedigender Triptanwirkung**

Prinzipiell lohnt sich ein Wechsel des Triptans bei unzureichendem Ansprechen oder bei Nebenwirkungen (Triptanrotation). Bei unzureichender Wirkung eines Triptans ist die Kombination mit einem langwirksamen NSAR sinnvoll, da damit die Rate des Wiederkehrkopfschmerzes reduziert werden kann und gleichzeitig ein weiteres Wirkprinzip zur Anwendung kommt. Gerade Triptane mit einer kurzen Halbwertszeit (wie z. B. Rizatriptan) gehen häufig mit einem Wiederkehrkopfschmerz einher. Das heißt, das Triptan wirkt zunächst gut und beseitigt den Kopfschmerz – nach einigen Stunden kehrt die Migräneattacke jedoch wieder zurück.

Da Übelkeit und Erbrechen häufige Symptome der Migräneattacke darstellen, muss bei einem Teil der Patienten eine parenterale Applikationsform gewählt werden, die den Magen-Darm-Trakt zumindest zum Teil umgeht, da bei der Einnahme oraler Triptane aufgrund der Übelkeit keine zuverlässige Wirkstoffaufnahme gewährleistet ist. Dafür stehen schnell wirksame Triptan-Nasensprays mit dem Wirkstoff Zolmitriptan als auch die subkutane Injektion von Sumatriptan zur Verfügung. Das Nasenspray ist für die Patienten einfacher anzuwenden und kostengünstiger als eine subkutane Injektion. Auch die Nebenwirkungen des Nasensprays sind etwas geringer ausgeprägt als bei der Injektion von Sumatriptan 6 mg subkutan. Sind die Attacken jedoch sehr stark ausgeprägt und gehen mit heftigem Erbrechen einher, sollte bei unzureichender Wirksamkeit des Nasensprays auch nicht gezögert werden, Sumatriptan subkutan zu verordnen. Ein Nasenspray (erhältlich sind Sumatriptan 10 und 20 mg sowie Zolmitriptan 5 mg) stellt dabei einen guten Kompromiss aus rascher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit dar. Zolmitriptan gehört zu den

**Welche Applikationsform ist für wen geeignet?**

Prinzipiell sind alle Applikationsformen der Triptane für alle Patienten geeignet. Individuelle Therapiebedürfnisse sollten jedoch bei der Auswahl der Medikation berücksichtigt werden (Tab. 3).

**Tabelle 3: Anhaltspunkte zur Auswahl der Applikationsform vom Triptanen**

**Orale Triptane**

Tabletten  
(alle Triptane erhältlich) Unkompliziert, gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bei ausgeprägter Übelkeit nicht so gut geeignet.

Schmelztabletten  
(Zolmitriptan, Rizatriptan erhältlich) Schmelztabletten können ohne Flüssigkeit eingenommen werden. Manche Patienten empfinden den Geschmack als unangenehm.

Triptan-Nasenspray  
(Sumatriptan, Zolmitriptan erhältlich) Geeignet bei sich rasch entwickelnden Migräneanfällen, insbesondere bei Übelkeit. Schneller Wirkeintritt über die Nasenschleimhaut.

Subkutaninjektion  
(Sumatriptan erhältlich) Geeignet bei sehr starken Anfällen ohne Vorzeichen. Einsetzbar auch bei schon bestehendem Erbrechen, nicht geeignet bei Spritzenphobie. Etwas höhere Nebenwirkungsrate als orale Triptane.

Triptanen der 2. Generation. Das Nasenspray ist auch zur Behandlung von Clusterkopfschmerzattacken zugelassen.

Die Wirksamkeit der Triptane wurde in klinischen Studien vor allem mit den Parametern Schmerzfremheit innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme und anhaltende Schmerzfremheit von 24 Stunden nach Einnahme erhoben. Bei der Geschwindigkeit des Wirkeintritts sind Nasensprays und subkutane Injektion den oralen Triptanen überlegen. Bei der anhaltenden Schmerzfremheit sind die etwas „langsameren“ und langwirksamen Triptane überlegen.

Für viele Migräne-Patienten gibt es nicht das eine immer „passende“ Triptan, sondern es kommt eine stratifizierte Attackentherapie zur Anwendung. Patienten erkennen häufig aufgrund ihrer Attackencharakteristika, ob sich eine sehr schwere Attacke ankündigt, ob Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen oder ob sich eine Migräneattacke langsam entwickelt und gut mit einem oralen Triptan behandelt werden kann. Es ist daher sehr hilfreich, wenn Betroffene über ein orales Standardtriptan für ihre „üblichen“ Attacken verfügen und darüber hinaus für schwer ausgeprägte Attacken mit deutlicheren vegetativen Begleitsymptomen ein Nasenspray – oder wenn nötig auch eine Subkutaninjektion zur Verfügung haben.

### Notfalltherapie der akuten Migräneattacke in der Praxis

Auch wenn sich Patienten mit starken Attacken in der ärztlichen Praxis oder der Notaufnahme vorstellen, kann, sofern nicht bereits Triptane versucht wurden, ein Nasenspray (Zolmitriptan 5 mg oder Sumatriptan 20 mg) oder eine Subkutaninjektion (Sumatriptan 3 oder 6 mg) sehr hilfreich sein. Alternativen in der Akuttherapie sind ansonsten die intravenöse Therapie mit ASS (1000 mg) und Metoclopramid 10 mg. Bei Anfällen, die länger als 3 Tage anhalten (Status migraenosus), ist die Gabe von Prednisolon (50 bis 100 mg oral für 1 bis 3 Tage) hilfreich, um die Attacke zu beenden.

### Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Triptane

Triptane sind bei unzureichend behandelte Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgesichte, M. Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, multiplen vaskulären Risikofaktoren, gleichzeitiger Behandlung mit Ergotamin sowie innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers kontraindiziert. Dabei ist die Schwangerschaft mittlerweile als relative Kontraindikation anzusehen, da aus großen Registern Daten vorliegen und mittlerweile Sumatriptan nach einer individuellen Risikoabwägung zur Therapie in der Schwangerschaft empfohlen werden kann (6).

Typische Triptan Nebenwirkungen sind Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses (was nicht einer koronaren Durchblutungsstörung entspricht), Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl bei Sumatriptan s. c. und Lokalreaktion an der Injektionsstelle. Prinzipiell sollten Betroffene vor der ersten Triptaneinnahme über mögliche Nebenwirkungen und deren Harmlosigkeit sowie Reversibilität aufgeklärt werden.

### Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Die zu häufige Einnahme von Akutmedikamenten zur Behandlung von Migräneattacken kann zur Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch führen (7). Vom Patienten ist unabhängig von der Substanz die pragmatische Regel „Die Einnahme von Akutmedikation sollte nicht länger als 3 Tage in Folge und an weniger als 10 Tagen im Monat“ zu beachten. Wird die Grenze erreicht, sollten die Anstrengungen zur vorbeugenden Behandlung in-

teniviert werden. Eine unzureichend wirksame Akuttherapie ist ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchs, deshalb sollte bei jeder Verordnung erfragt werden, ob die Akutmedikation ausreichend wirkt.

### Künftige Entwicklungen in der Akuttherapie der Migräne

Da ca. 10 % der Migränebetroffenen weder mit Analgetika/NSAR noch mit Triptanen befriedigend behandelt werden können, Kontraindikationen gegen die Therapie bestehen oder es zu Nebenwirkungen kommt, sind neue Substanzen notwendig, die diese Lücke schließen können. Zugelassen sind in Deutschland Lasmiditan (ein 5HT<sub>1F</sub>-Agonist) und Rimegepant (ein oraler CGRP-Rezeptorblocker). Die Einführung beider Substanzen wird für 2023 erwartet (8).

### Fazit

Sinnvoll ist es, Betroffenen, die sich wegen der Akuttherapie der Migräne vorstellen ein Tagebuch auszuhändigen und einen Folgetermin zu vereinbaren. Bei mehreren dokumentierten Migräneattacken pro Monat, sind im nächsten Schritt vorbeugende Maßnahmen (nichtmedikamentöse Prophylaxe mit Entspannungsverfahren und Ausdauersport) sowie gegebenenfalls eine medikamentöse Prophylaxe (Betablocker, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Onabotulinumtoxin, monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor) zu erwägen. Eine wirksame, individuelle Akuttherapie ist bei den meisten Migräne-Patienten dringend indiziert. Dafür stehen unterschiedliche Applikationsformen zur Verfügung, die in Abstimmung mit dem Patienten ausgewählt und verordnet werden sollten.

### Literatur

1. Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 27.12.2022)
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211
3. <https://dmkg.de/patienten/dmkg-kopfschmerzkalender> (abgerufen am 27.12.2022)
4. <https://www.kopfschmerzregister.de> (abgerufen am 27.12.2022)
5. Gaul C, Totzeck A, Guth A-L. Patientenratgeber Kopfschmerzen und Migräne. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage 2021. ABW Verlag, Berlin
6. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/sumatriptan> (abgerufen am 27.12.2022)
7. Diener HC, Kropp P, Dresler T, Evers S, Förderreuther S, Gaul C, Holle-Lee D, May A, Niederberger U, Moll S, Schankin C, Lampl C. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline. Neurol Res Pract 2022;4: 37
8. Gaul C. Fortschritte in der Kopfschmerztherapie. Einsatz von Gepanten und Ditanen in der Migräne-therapie. Psychopharmakotherapie 2022;29:162-167

### Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul  
Facharzt für Neurologie, Spezielle Schmerztherapie  
Kopfschmerzzentrum Frankfurt  
Dalbergstr. 2a  
65929 Frankfurt  
[www.kopfschmerz-frankfurt.de](http://www.kopfschmerz-frankfurt.de)

■ Weitere Informationen:  
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.  
[www.dmkg.de](http://www.dmkg.de)

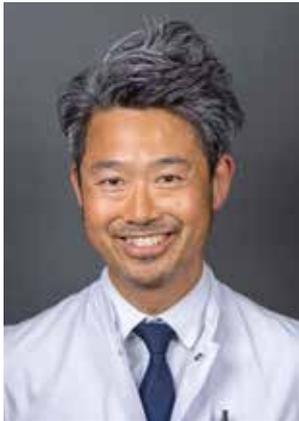


# Die Pulsed Field Ablation bei Vorhofflimmern

Die Ablation von Gewebe im linken Vorhof mit dem Ziel der elektrischen Isolation der Pulmonalvenen ist heutzutage ein weit verbreitetes Verfahren zur Behandlung von Vorhofflimmern. Bisher standen hierfür verschiedene Verfahren zur Verfügung, welche alle auf einer thermischen Schädigung des Gewebes basieren. Die Pulsed Field Ablation stellt eine neuartige Energieform zur effizienten Isolation der Pulmonalvenen dar. Als erstes nicht-thermisches Ablationsverfahren führt sie zu einer selektiven Schädigung des Myokards und spart das umliegende Gewebe aus.

## Einleitung

Vorhofflimmern ist die weltweit häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Alleine in Deutschland sind bis zu 2 Millionen Menschen betroffen. Als Auslöser von Vorhofflimmerepisoden konnten elektrische Impulse aus der Mündung der Lungenvenen im linken Atrium identifiziert werden. Die elektrische Isolation der Lungenvenen (Pulmonalvenenisolation, PVI) hat sich daher zu einer der wichtigsten Behandlungsmaßnahmen bei symptomatischem Vorhofflimmern entwickelt.



Prof. Dr. med. KR Julian Chun

Bisher erfolgte die Pulmonalvenenisolation meist mittels Hochfrequenzstrom, Kryoballon oder Laserballon. All diesen Ablationsverfahren liegt das Prinzip einer thermischen Schädigung von Gewebe zugrunde. Werden die Zellen um die Lungenvenen durch die thermische Energie irreversibel geschädigt, können die dort entstehenden elektrischen Impulse nicht mehr übergeleitet werden, wodurch neue Vorhofflimmerepisoden verhindert werden. Bei der Ablation mittels thermischer Energie kann es in seltenen Fällen neben der gewünschten Verödung des atrialen Myokards jedoch auch zu einer unbeabsichtigten Schädigung von benachbartem Gewebe (z. B. dem Ösophagus oder dem Nervus phrenicus) kommen.



David Schaack

## Prinzip

Die Pulsed Field Ablation (PFA) stellt das erste klinisch erprobte nicht-thermische Ablationsverfahren dar.

Sie beruht auf dem Mechanismus der Elektroporation. Das wiederholte sehr kurze Anlegen eines starken elektrischen Feldes an einer Zelle führt zur Entwicklung von Poren in der Zellmembran. Je nach Feldstärke sowie Anzahl und Länge der Pulse des elektrischen Feldes verschließen sich diese Poren nach kurzer Zeit wieder (reversible Elektroporation) oder bleiben geöffnet und führen zum Zelltod (irreversible Elektroporation).<sup>1</sup> Eine für die Sicherheit der Katheterablation entscheidende Eigenschaft der Elektroporation ist ihre Gewebeselektivität. Durch die korrekte Auswahl der Parameter des elektrischen Feldes kann eine irreversible Elektroporation von Kardiomyozyten erreicht werden, während das umliegende Gewebe nicht geschädigt wird. Dies wurde insbesondere im Hinblick auf den Ösophagus und den Zwerchfellnerv in präklinischen Tierversuchen untersucht und bestätigt.<sup>2</sup>

## Das Farapulse-System

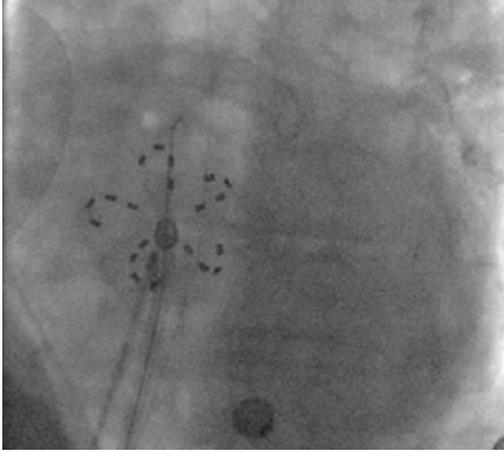
Das erste zum klinischen Gebrauch zugelassene System zur Pulsed Field Ablation ist das FARAPULSE-System (Boston Scientific). Kern des Systems ist der FARAWAVE-Katheter, welcher durch die steuerbare FARADRIIVE-Schleuse nach einer transseptalen Punktion von der Vena femoralis aus in den linken Vorhof eingebracht wird (Abb. 1). Die Spitze des FARAWAVE-Katheters besteht aus fünf Armen mit je vier Elektroden, welche zum einen das elektrische Feld zur Elektroporation abgeben und zum anderen zur Beurteilung von Elektrogrammen aus dem linken Vorhof und den Lungenvenen genutzt werden können. Die Form der fünf Arme kann nahtlos zwischen einer „Flower“-Konfiguration und einer „Basket“-Konfiguration geändert werden (Abb. 3).

Der Katheter wurde für eine „single-shot Isolation“ entwickelt, vergleichbar z. B. mit dem Kryoballon: Die gesamte Zirkumferenz des Pulmonalvenenostiums wird durch die fünf Arme abgedeckt, weshalb bereits durch die erste Applikation des elektrischen Feldes eine Isolation erreicht werden kann.

## Prozedurablauf

Das Vorgehen bei der Pulsed Field Ablation mit dem FARAPULSE-System wurde in der 5 S Studie zusammengefasst (Safe and Simple Single Shot Pulmonary Vein Isolation With Pulsed Field Ablation Using

Abb. 1:  
Der Farawave-Katheter im linken Vorhof in der Röntgen-Durchleuchtung. Die fünf Arme sind in der „Flower-Konfiguration“ erkennbar.



Sedation).<sup>3</sup> Nachdem im Rahmen von präklinischen Tierversuchen und anschließend initialen Studien die optimalen Parameter des elektrischen Feldes zur Pulmonalvenenisolation ermittelt wurden, konzentrierte sich die 5 S Strategie auf eine Optimierung des Prozedurablaufs: Die Prozedur kann unter Analgosedation ohne Intubationsnarkose erfolgen. Zunächst werden zwei venöse Zugänge, üblicherweise in der rechtsseitigen Vena femoralis, angelegt. Nach Durchführung einer einzelnen transseptalen Punktion erfolgt eine angiographische Darstellung der Lungenvenen. Anschließend wird an jeder Lungenvene die Pulsed Field Ablation mit wechselnder Konfiguration des Katheters insgesamt achtmal durchgeführt. Zur lückenlosen Abdeckung des Myokards erfolgen sowohl Wechsel der Katheterkonfiguration als auch Rotationen des Katheters zwischen den einzelnen Applikationen. Da es durch die Ablationseffekte zu kurzzeitigen Bradykardien kommen kann, wird ein elektrophysiologischer Diagnostikkatheter zur Stimulation im rechten Ventrikel platziert. Auf eine Temperaturmessung der Speiseröhre sowie auch auf das Mapping des Nervus phrenicus kann aufgrund der Gewebeselektivität der Pulsed Field Ablation verzichtet werden. Da die Elektroden des FARAWAVE-Katheters zur Beurteilung der Elektrogramme genutzt werden können (Abb. 2), reicht dieser zum Nachweis einer erfolgreichen Pulmonalvenenisolation aus. Auf ein zusätzliches dreidimensionales elektroanatomisches Mapping des linken Vorhofs kann verzichtet werden.

Im Rahmen der 5 S Studie konnten 191 Patienten sowohl mit paroxysmalem als auch persistierendem Vorhofflimmern erfolgreich behandelt werden. Auffällig war hierbei eine sehr steile Lernkurve mit rascher Optimierung der Prozedurzeiten nach der initialen Lernphase. Die mittlere Prozedurzeit betrug 39 Minuten.<sup>3</sup>

## Effektivität

Die bisher publizierten Daten erlauben insbesondere Rückschlüsse über die akute und mittelfristige Effektivität der Pulsed Field Ablation. Der Anteil der Pulmonalvenen, welcher bei der Indexprozedur be-

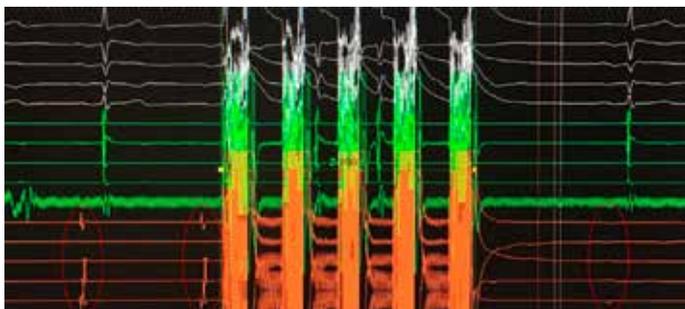


Abb. 2: Darstellung der Elektrogramme während der Pulsed Field Ablation. Links im Bild sind die Pulmonalvenensignale erkennbar (rot eingekreist), welche nach der Ablation (Bildmitte) aufgrund der erfolgreichen Pulmonalvenenisolation rechts im Bild nicht mehr zu sehen sind.

reits nach der ersten Pulsed Field Applikation isoliert werden konnte, lag in allen Studien bei über 99 %. Einen umfangreichen Überblick zeigt die MANIFEST-PF Umfrage, welche an 24 Zentren in Europa durchgeführt wurde. Bei insgesamt 1758 Patienten konnten 99,9 % der Pulmonalvenen erfolgreich isoliert werden. Die mittlere Prozedurzeit betrug hierbei 65 Minuten.<sup>4</sup>

Daten aus Folgeuntersuchungen zeigen eine anhaltende Isolation aller Pulmonalvenen bei 84,1 % der Patienten sechs Wochen nach der Indexprozedur – wobei diese hohe Rate erst nach Optimierung der Parameter des elektrischen Feldes erreicht werden konnte.<sup>5</sup> Eine andere Untersuchung betrachtet speziell Patienten mit Vorhofflimmerrezidiven nach initialer Pulsed Field Ablation. In diesem Kollektiv konnten anhaltend isolierte Pulmonalvenen bei 76 % aller Patienten bzw. 90,9 % aller untersuchten Pulmonalvenen nachgewiesen werden.<sup>6</sup>

Zur Betrachtung von klinischen Langzeitergebnissen können bisher zwei Publikationen herangezogen werden. In einem Kollektiv von 121 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zeigte sich nach einem Jahr bei 78,5 % Freiheit von Vorhofflimmern oder anderen atrialen Arrhythmien.<sup>5</sup> Dies beinhaltet Patienten der sehr frühen Prozeduren, welche noch ohne optimierte Parameter behandelt wurden. Bei Betrachtung nur jener Patienten nach Optimierung der Parameter zeigen 84,6 % Freiheit von atrialen Arrhythmien. Eine andere Arbeit aus zwei deutschen Zentren beinhaltet die Ergebnisse von insgesamt 138 Patienten sowohl mit paroxysmalem (62 %) als auch persistierendem (38 %) Vorhofflimmern. Hierbei konnte eine vollständige Freiheit von atrialen Arrhythmien bei 90 % der Patienten mit paroxysmalem und 60 % der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nachgewiesen werden.<sup>7</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die akute intraprozedurale Effektivität der Pulmonalvenenisolation mittels FARAPULSE-System sehr hoch ist und auch Folgeuntersuchungen eine hohe Rate anhaltend isolierter Pulmonalvenen zeigen. Erste Langzeitdaten zum klinischen Erfolg (ein Jahr oder länger nach der Prozedur) zeigen zufriedenstellende Ergebnisse, sind jedoch aufgrund der Neuheit der Technologie noch nicht in großem Umfang vorhanden.

Tritt auch nach einer erfolgreichen und anhaltenden Isolation der Pulmonalvenen erneut Vorhofflimmern auf, rücken weitere Ablationsziele in den Fokus. Die richtige Strategie hierbei bleibt unabhängig von der verwendeten Ablationstechnologie Gegenstand zahlreicher Studien und Diskussionen. Ein potentiell Ablationsziel stellt die Isolation der linksatrialen Hinterwand dar. Diese kann mittels FARAPULSE-System effizient und sicher durchgeführt werden.<sup>8</sup> Erste Fallserien zeigen zudem die Möglichkeit der Ablation des Mitralisthmus im linken Vorhof und des cavotrikuspidalen Isthmus im rechten Atrium.<sup>4,7</sup>

## Sicherheit

Die Komplikationen, welche im Rahmen einer Vorhofflimmerablation auftreten können, lassen sich in thermische und nicht-thermische Schädigungen unterteilen. Als nicht-thermische Komplikationen sind Leistenkomplikationen (Hämatome, Blutungen, Pseudoaneurysmata), Perikardtamponaden und zerebrale Ischämien zu werten. Diese hängen nur in begrenztem Maße von der verwendeten Technologie ab. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Komplikationen nach Pulsed



PD Dr. med. Boris Schmidt

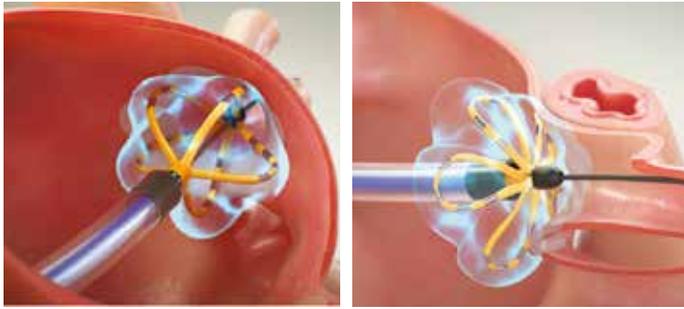


Abb. 3: Darstellung des Farawave-Katheters in der Basket-Konfiguration (links) und in der Flower-Konfiguration (rechts).

Field Ablation ist daher erwartungsgemäß vergleichbar mit anderen Technologien.<sup>4</sup>

Thermische Komplikationen beinhalten Verletzungen der Ösophagusschleimhaut, welche in sehr seltenen Fällen zu einer ösophagoatrialen Fistel führen können, sowie transiente oder anhaltende Paresen des Nervus Phrenicus und relevante Stenosen der Pulmonalvenen. Die vermutete Gewebeselektivität der Elektroporation sowie die Ergebnisse präklinischer Tierversuche legen nahe, dass diese Schädigungen bei der Pulsed Field Ablation nicht zu erwarten sind. Dies konnte in allen bisher durchgeführten Studien belegt werden.

Bei ösophagealen Temperaturmessungen konnten keine Anstiege der Temperatur während der Ablation nachgewiesen werden, weshalb diese bei der Pulsed Field Ablation nicht mehr standardmäßig durchgeführt werden.<sup>3</sup> Weiterhin wurden im Rahmen mehrerer Studien Ösophagoskopien nach der Ablation durchgeführt, in welchen keine Schädigungen nachgewiesen werden konnten. Pulmonalvenenstenosen konnten im Rahmen von Angiographien bei Nachuntersuchungen ausgeschlossen werden.<sup>3,5,8</sup>

Interessanterweise zeigten sich in seltenen Fällen transiente Schwächungen und Paresen des Nervus phrenicus direkt nach der Energieabgabe, welche jedoch stets nach wenigen Minuten noch während der Prozedur vollständig rückläufig waren.<sup>4</sup> Der Mechanismus dieses reversiblen Effektes ist noch nicht abschließend geklärt. Anders als bei thermischen Ablationen kommt es jedoch zu keiner tatsächlichen Schädigung des Nervs.<sup>9</sup>

Eine spezifische Komplikation der Pulsed Field Ablation stellt der Koronararterien-spasmus dar. Bereits in Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Abgabe des elektrischen Feldes in direkter Nähe von Koronararterien einen Spasmus hervorrufen kann. Während die klinische Relevanz dieses Effektes bei der klassischen Pulmonalvenenisolation sehr begrenzt zu sein scheint, kann es bei Nutzung von Pulsed Field Ablati-

on in anderen Regionen durchaus zu Spasmen mit passagerer Koronarischämie kommen.<sup>10</sup> Insbesondere bei der Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus ließen sich häufige Spasmen der rechten Koronararterie nachweisen. Diese konnten mittels intrakoronarer oder intravenöser Gabe von Nitroglycerin vor der Ablation verhindert werden.<sup>11</sup> Das Ausmaß und der Mechanismus dieser PFA-spezifischen Komplikation wird in Zukunft weiter untersucht werden und kann insbesondere dann eine zunehmend wichtige Rolle spielen, wenn weitere Ablationsziele (z. B. in den Ventrikeln) mittels Pulsed Field Ablation behandelt werden.

## Fazit

Zusammengefasst kann unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz gesagt werden, dass die Pulsed Field Ablation eine sichere und effiziente Technologie zur Pulmonalvenenisolation darstellt. Insbesondere aufgrund des positiven Sicherheitsprofils und der steilen Lernkurve mit kurzen Prozedurzeiten ist davon auszugehen, dass sich diese Technologie zunehmend weiterverbreiten wird.

Noch ausstehend sind randomisierte Studien, welche die Pulsed Field Ablation direkt mit anderen Ablationstechnologien vergleichen. Mehrere solcher Studien rekrutieren zur Zeit Patienten oder haben die Rekrutierungsphase bereits abgeschlossen. Die Ergebnisse dürfen in nicht allzu ferner Zukunft erwartet werden.

## Literatur

1. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible Electroporation: A New Ablation Modality – Clinical Implications. *Technol Cancer Res Treat.* 2007;6(1):37-48. doi:10.1177/153303460700600106
2. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Pulsed Field Ablation Versus Radiofrequency Ablation: Esophageal Injury in a Novel Porcine Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(3):e008303. doi:10.1161/CIRCEP.119.008303
3. Schmidt B, Bordignon S, Tohoku S, et al. 5 S Study: Safe and Simple Single Shot Pulmonary Vein Isolation With Pulsed Field Ablation Using Sedation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Published online May 26, 2022:CIRCEP.121.010817. doi:10.1161/CIRCEP.121.010817
4. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). *EP Eur.* 2022;24(8):1256-1266. doi:10.1093/eupace/ueac050
5. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(5):614-627. doi:10.1016/j.jacep.2021.02.014
6. Tohoku S, Chun KRJ, Bordignon S, et al. Findings from repeat ablation using high-density mapping after pulmonary vein isolation with pulsed field ablation. *EP Eur.* Published online November 25, 2022:euac211. doi:10.1093/eupace/ueac211
7. Lemoine MD, Fink T, Mencke C, et al. Pulsed-field ablation-based pulmonary vein isolation: acute safety, efficacy and short-term follow-up in a multi-center real world scenario. *Clin Res Cardiol.* Published online September 22, 2022. doi:10.1007/s00392-022-02091-2
8. Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1068-1080. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.007
9. Howard B, Haines DE, Verma A, et al. Characterization of Phrenic Nerve Response to Pulsed Field Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(6). doi:10.1161/CIRCEP.121.010127
10. Gunawardene MA, Schaeffer BN, Jularic M, et al. Coronary Spasm During Pulsed Field Ablation of the Mitral Isthmus Line. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(12):1618-1620. doi:10.1016/j.jacep.2021.08.016
11. Reddy VY, Petru J, Funasako M, et al. Coronary Arterial Spasm During Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation. *Circulation.* Published online September 22, 2022:CIRCULATIONAHA.122.061497. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061497

## Informationen

■ Prof. Dr. med. KR Julian Chun  
Chefarzt Kardiologie

David Schaack  
Facharzt für Innere Medizin und  
Kardiologie

Priv.-Doz. Dr. med. Boris Schmidt  
Chefarzt Kardiologie

Cardioangiologisches Zentrum  
Bethanien (CCB)

Agaplesion Markus Krankenhaus  
Wilhelm-Epstein-Straße 4  
60431 Frankfurt am Main  
www.ccb.de

■ Weitere Informationen:

Boston Scientific  
Medizintechnik GmbH  
Klaus-Bungert-Straße 8  
40468 Düsseldorf  
www.bostonscientific.com/DE-  
Deutsch/produkte/katheter-ablation/  
farapulse

# Die neue S2k-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie

Im Oktober 2022 wurde die neue S2k-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen vorgestellt. Diese Leitlinie befasst sich umfangreich mit der Wirkungsweise und der Wirksamkeit der subkutanen (SCIT) und sublingualen (SLIT) Allergie-Immuntherapie (AIT), den verschiedenen Indikationen und Kontraindikationen sowie dem aktuellen Stand klinischer Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der unterschiedlichen Therapiepräparate bei den Hauptallergenquellen Baumpollen, Gräserpollen und Milben. Im Folgenden soll auf einige wichtige Inhalte sowie relevante Neuerungen im Vergleich zur vorherigen Leitlinien-Version aus dem Jahre 2014 eingegangen werden.

## S2k-Leitlinie erneuert hohe Relevanz der AIT in der Behandlung und Prävention allergischer Erkrankungen

Die AIT ist die einzige kausale Behandlung allergischer Erkrankungen und wirkt über die Modulation der Allergen-spezifischen Immunantwort in Richtung (klinischer und immunologischer) Toleranzentwicklung. Neben der symptomlindernden Behandlung z. B. einer allergischen Rhinitis/Rhinokonjunktivitis (AR) kann die AIT nachweislich



Die allergische Rhinitis und allergisches Asthma bronchiale verursachen beträchtliche direkte und indirekte gesamtgesellschaftliche Kosten. Die AIT ist im Langzeitverlauf bei Leitlinien-gerechtem Einsatz kosteneffektiver als die alleinige Pharmakotherapie.

das Risiko des Etagenwechsels zum allergischen Asthma bronchiale verringern (Asthmaprävention) und sollte deshalb früh im Verlauf der Allergie eingesetzt werden (Leitlinie Abschnitt 3.4.). Grundsätzlich ist die AIT ab einem Alter von 5 Jahren bei AR und/oder allergischem Asthma zugelassen, wenn eine allergische Sensibilisierung nachgewiesen wurde, die mit den Beschwerden im Zusammenhang steht, entsprechende Therapieallergene mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Verfügung stehen und patientenseitig das Einverständnis zur Behandlung vorliegt. Die Wirksamkeit und Sicherheit der AIT konnte insbesondere für Erwachsene durch zahlreiche klinische Studien und auch durch Real-World-Daten belegt werden, in denen auch sekundärpräventive Effekte zu beobachten waren.

Bei der Versorgung im Kindes- und Jugendalter mit zugelassenen, durch klinische Studien mit Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit belegter AIT, zeigt sich weiterhin großes Potenzial zur Weiterentwicklung. Besonders für die SLIT bei einer Gräserallergie ist eine sehr gute Evidenz für die Wirksamkeit bei allergischer Rhinokonjunktivitis im Bereich der Kinder und Jugendlichen vorhanden. Bei Baumpollen und Hausstaubmilben ist die klinische Evidenz für Kinder und Jugendliche dagegen

Wirksamkeit der AIT ist bei Erwachsenen sehr gut belegt. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Evidenz produktspezifisch unterschiedlich, weitere Studien sind daher erforderlich.



bei der SLIT noch vergleichsweise gering bzw. bei der SCIT vereinzelt sehr gering. Produktspezifische Unterschiede zur Wirksamkeit erfordern insbesondere in diesen Altersgruppen eine entsprechende Bewertung einzelner Präparate.

Neben der produktspezifischen Bewertung ist die sorgfältige und ausführliche Patientenaufklärung wichtiger Bestandteil bei der Durchführung einer AIT. Diese sollte gut dokumentiert werden. Hierfür bietet die Leitlinie Therapieinformationsblätter für die SCIT und die SLIT (Leitlinie Abb. 4 und 5) an. Die Patienten sind vor der AIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie über mögliche Alternativen aufzuklären (Leitlinie Abschnitt 6.3.).

Die Wahl der Applikationsroute erfolgt individuell. Dabei sollten Patientengegebenheiten sowie die klinische Evidenz der verfügbaren Präparate berücksichtigt werden. Die Patienten sollten in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden, um die Therapietreue zu stärken. Es wurde in verschiedenen Übersichtsartikeln gezeigt, dass es keine wesentlichen Unterschiede in der Therapietreue bei der SCIT oder SLIT gibt (Leitlinie Abschnitt 6.4.). Eine Verbesserung der Adhärenz in der AIT ist damit unabhängig von der Applikationsform eine der wichtigsten Aufgaben, um eine optimale Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten.

Patientenaufklärung ist auch als Basis für die Verbesserung der Adhärenz – unabhängig von der Applikationsart – von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg. Allergenpräparate, die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz gemäß EMA-Guidelines zeigen, sollen bevorzugt eingesetzt werden (1).



Univ.-Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann



## Fokus auf zugelassene oder Präparate mit positiver Nutzen-Risiko-Bilanz bei der Therapieauswahl

Bei der Wahl des richtigen Präparates verweist die Leitlinie darauf, dass die unterschiedlichen Produkte zur AIT (SCIT- und SLIT- Präparate) aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Dies trifft auch für die Allergenkonzentrationen zu, da sie durch unterschiedliche firmenspezifische Messmethoden

Generell wird die Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT nur mit Präparaten empfohlen, für welche ein ausreichender Nachweis für Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen Studien vorliegt (Abschnitt 6.2)



Eine allergenspezifische Immuntherapie ist die einzige ursächliche Behandlung der durch IgE vermittelten, Typ-1-allergischen Erkrankungen wie z. B. die allergische Rhinokonjunktivitis oder das allergische Asthma bronchiale. Die AIT wird entweder subkutan oder sublingual über einen definierten Zeitraum mit dem therapeutischen Ziel der Toleranzentwicklung gegenüber dem jeweiligen Allergen verabreicht. Dabei werden dem Körper gereinigte, standardisierte Allergene in steigender Dosierung zugeführt. Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis, die mit symptomatischer Therapie nicht ausreichend kontrollierbar sind, sollte eine AIT angeboten werden. Die Lebensqualität kann durch die AIT deutlich gebessert werden; der Bedarf an einer medikamentösen Therapie nimmt ab. Auch dem gefürchteten „Etagenwechsel“ von der Rhinokonjunktivitis zum allergischen Asthma kann mit der AIT vorbeugend begegnet werden.

Insbesondere Kindern aus atopischen Risikofamilien sollte die allergenspezifische Immuntherapie angeboten werden. Die Behandlung erfolgt in der Regel über drei Jahre. Bereits nach einem Jahr kann es zu einer Besserung der allergischen Symptomatik kommen.

Je nach Applikationsform stehen unterschiedliche Präparate zur Verfügung: Die subkutane Immuntherapie, dabei werden Allergenextrakte in die Haut injiziert und die sublinguale Immuntherapie, dabei werden Allergenextrakte als Tabletten oder Tropfen über die Zungenschleimhaut aufgenommen.

Die Tabletten-basierte Immuntherapie ist die am besten dokumentierte AIT-Behandlung. Sublinguale Tropfen werden wie die Tabletten unter der Zunge verabreicht. Die orale Anwendung ermöglicht grundsätzlich ein einfaches und individuelles Therapieregime, unabhängig von Arztbesuchen. Bei der subkutanen Immuntherapie werden regelmäßig Allergengaben unter die Haut injiziert. Diese Behandlung muss vom Arzt durchgeführt werden.

ermittelt werden (Abschnitt 3.1.). Die Autoren der Leitlinie empfehlen unabhängig von der Applikationsroute die Nutzung von zugelassenen oder anderweitig verkehrsfähigen Allergenpräparaten, die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz gemäß den europäischen Richtlinien zeigen. Das heißt, nachgewiesene Sicherheit und Wirksamkeit durch randomisierte (möglichst Placebo-) kontrollierte Studien.

Die Indikation für eine AIT ist laut Leitlinie (Abschnitt 5.2., Tab 6) gegeben:

- bei moderater bis schwerer intermittierender und persistierender allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und/oder zumindest teilkontrolliertem allergischem Asthma
- mit Nachweis einer korrespondierenden klinisch relevanten Sensibilisierung
- bei Symptomen trotz symptomatischer Therapie und/oder Maßnahmen der Allergenkenz
- bei Wirksamkeitsnachweis der geplanten AIT für die jeweilige Indikation und Altersgruppe

## Übersichten zu den AIT-Präparaten ermöglichen Berücksichtigung produktspezifischer Unterschiede

Eine Übersicht über die derzeit im Markt verfügbaren AIT-Produkte in Deutschland, Österreich und der Schweiz bieten die Produkttabellen der Leitlinie, welche online über die federführende Fachgesellschaft der AIT-Leitlinie einsehbar sind (<https://dgaki.de/leitlinien/s2kleitlinie-ait/>). Diese Übersicht wird laufend aktualisiert („living guideline“) und zeigt wesentliche Merkmale auf, die zu den jeweiligen Präparaten im Bereich der drei Hauptallergene Baumpollen, Gräserpollen und Hausstaubmilben verfügbar sind. Im Vergleich zur vorherigen Leitlinie wurden die Tabellen inhaltlich komplett neu überarbeitet und neu aufgebaut.



### Einblick in die Leitlinie

- S2k-Leitlinie zur AIT
- Leitlinientabellen für
  - o Frühblüherpollen
  - o Gräserpollen
  - o Hausstaubmilben
- Therapieinfoblätter
  - o SCIT
  - o SLIT



## Was liefert die neue AIT-Tabelle:

### Was ist geblieben?

- Übersicht zum Zulassungsstatus und zu den Wirksamkeitsstudien (Evidenz)
- Zusammenführen der Produkte zu den Produktlinien unterstützt die Übersichtlichkeit

### Was ist neu?

- Art der Zulassung (z. B. europäisch)
- Nennung des Zulassungsstatus je Altersgruppe (5-11, 12-17,  $\geq 18$  Jahre)
- Benennung aktuell laufender Entwicklungsstudien (Phase II) und abgeschlossener Pivotalstudien (Phase III)
- Hinweise auf Positiv- bzw. Negativstudien

### Was entfällt?

- Studienparameter (z. B. Patientenpopulation, Signifikanzniveau)
- Bewertung der Studienqualität (z. B. Fallzahl)

Weiterhin bleibt der Zulassungsstatus der Therapieallergene zentrales Kriterium in der Leitlinientabelle und sollte bei der Therapieauswahl hinsichtlich des evidenzbasierten Nachweises von Wirksamkeit und Sicherheit und der verlässlichen Verfügbarkeit der Produkte über die gesamte Therapiedauer von 3 Jahren berücksichtigt werden. Weitere Details ermöglichen innerhalb der zugelassenen Präparate zu unterscheiden und erlauben eine altersgruppenspezifische Orientierung. Zudem geben die neuen Spalten zu den laufenden Studien bei Kindern und Jugendlichen sowie auch zum aktuellen Stand der Studien einen guten Überblick, für welche Präparate eine klinische Weiterentwicklung zu erwarten ist, die Voraussetzung für eine Neuzulassung nach den Vorgaben der Therapie-Allergene-Verordnung (TAV) darstellt. Erstmals sind durch die rote Markierung auch Studien kenntlich gemacht, die den primären Endpunkt nicht erreicht haben, sofern diese Ergebnisse publiziert wurden,

was leider häufig nicht der Fall ist. Neben Studien mit dem primären Endpunkt „allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis“ wurden nun auch solche zur Indikation „allergisches Asthma“ zusätzlich in den Tabellen aufgeführt.

Um eine Übersichtlichkeit der Tabellen zu gewährleisten, wurden die einzelnen Parameter der Wirksamkeitsstudien, wie unter anderem die Größe der Patientenpopulation, der primäre Endpunkt oder das Auswertungsverfahren, nicht dargestellt. Da anders als in den vorherigen Tabellen auf eine Bewertung der Wirksamkeitsstudien nach modifizierten Kriterien der World Allergy Organization (WAO) verzichtet wurde, wird nochmals darauf verwiesen, dass die Studienqualität der einzelnen Wirksamkeitsstudien sehr heterogen ist und durch die Leitlinie bewusst nicht bewertet wird. Dies stellt die Neutralität der Leitlinie gegenüber bestimmten Herstellern dar, sollte gegebenenfalls aber im Rahmen einer Therapieauswahl berücksichtigt werden.



Bevorzugter Einsatz zugelassener Therapieallergene unter Berücksichtigung der produktindividuellen Evidenz und dem aktuellen Stand der Studien. Für alle Aspekte bieten die Leitlinientabellen eine gute Basisübersicht.



### Fazit

Die neue S2k-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen stellt eine umfassende Übersicht über die wichtigen Aspekte der Allergie-Immuntherapie dar. Die Leitlinie bietet Orientierung von Indikationsstellung über Auswahl der Applikationsroute und des Therapieextraktes bis hin zur Therapiebegleitung. Mit den neuen und regelmäßig aktualisierten Präparate-Tabellen wird den allergologisch tätigen Praxen die Möglichkeit gegeben, produktspezifische Unterschiede zu berücksichtigen und damit eine erhöhte Verordnungssicherheit für Patienten und Behandler zu gewährleisten.

Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann  
Ärztlicher Direktor  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Burgsteig 13  
33617 Bielefeld  
www.kinderklinik-bethel.de  
<https://evkb.de>

■ Weitere Informationen:  
<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait>  
<https://www.portallergy.de>  
<https://www.alk.de>  
[allergiecheck.de](https://allergiecheck.de)

# Erektile Dysfunktion

## Diagnose- und Behandlungsstrategien

Die erektile Dysfunktion (ED) beeinträchtigt die körperliche und psychosoziale Gesundheit eines Mannes und nimmt einen signifikant negativen Einfluss auf seine Lebensqualität. Per definitionem ist die ED die persistierende Unfähigkeit, eine zum befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Rigidität und Tumescenz des Penis zu erreichen.

Die ED ist nicht als Erkrankung, sondern als Symptom zu begreifen, das als Indikator für unterschiedliche kardiovaskuläre und hormonelle Pathologien gesehen werden kann. Eine Erektionsstörung kann z. B. ein Hinweis für eine Gefäßerkrankung sein. Einzelne pathologisch wirksame Effektoren sind Bewegungsmangel, Übergewicht, Rauchen, Dyslipidämien und das metabolische Syndrom, dabei allen voran die diabetogene Stoffwechsellage.

Gerade in Bezug auf den gestörten Glukosestoffwechsel scheint für die Entstehung der ED ein sogenanntes pathogenes Dreiecksverhältnis zu bestehen: Der auslösende, sich selbst verstärkende Faktor metabolisches Syndrom/Diabetes mellitus, der Hypogonadismus und der daraus resultierende Gefäßschaden.

Der International Index of Erektile Funktion (IIEF) ist ein validiertes Fragen-Tool, das aus 15 Items besteht. Meist wird eine Sub-Domäne, der IIEF-EF (erectile function) – Fragebogen genutzt, der lediglich 6 Fragen beinhaltet. Normalwerte liegen zwischen 26 und den maximal 30 erreichbaren Punkten. Eine Untersuchung von Männern in der 5. Lebensdekade demonstriert die hohe Prävalenz dieses Symptoms unter den Männern mit Komorbiditäten. Geschätzt kann man sagen, dass das Alter der Männer in Prozent umgerechnet auch die Prävalenz der erektilen Dysfunktion widerspiegelt, zumindest gilt dies ab einem Alter von 40 Jahren.

### Spezielle Pathomechanismen

Prinzipiell gilt es auch in der Pathogenese der sexuellen Funktionsstörungen zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus zu unterscheiden. Der Typ-1-Diabetiker ist meist wesentlich jünger und weist die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren des Typ-2-Diabetikers nur partiell auf. Da die erektile Dysfunktion aber primär ein vaskuläres Problem darstellt, verwundert es nicht, dass die Prävalenz der erektilen Dysfunktion bei den Typ-2-Diabetikern wesentlich höher liegt, als bei den Typ-1-Diabetikern.

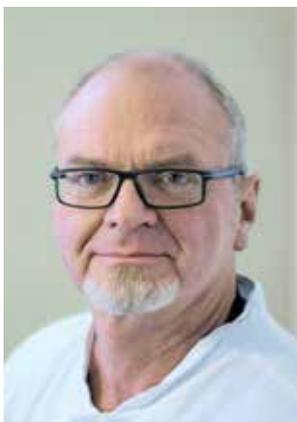
Verlässliche und genaue Angaben zur (offensichtlich weit verbreiteten) Prävalenz sind sehr variabel, sie reichen aber bis zu 50 % bei den Typ-1- und 90 % bei den Typ-2-Diabetikern, wie eine repräsentative Studie bei 10.000 italienischen Männern mit beiden Formen von Diabetes mellitus zeigt (Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano F, Chatenoud L, Colli E, Lavezzari M, Landoni M, Pazzini F. *Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Stu-*

*dio Deficit Erettile nei Diabetici. Int J Epidemiol. 2000 3:524-31*). So verteilen sich auch die Ursachen hier unterschiedlich: Während beim Typ-1-Diabetiker die Krankheitsdauer und die Blutzuckereinstellung als Ätiologien der Neuropathien eine wesentliche Rolle spielen, sind es beim Typ-2-Diabetiker eher vaskuläre Probleme, eine verminderte Testosteron-Produktion (Hypogonadismus) und im weiteren Verlauf auch die Neuropathien. Das Alter an sich und zusätzliche Noxen wie Nikotin und Alkohol spielen eine wesentliche, modifizierende Rolle für Prävalenz und Inzidenz. Praktisch 90 % der Männer mit Diabetes mellitus Typ 2 haben eine moderate bis schwere penile kavernöse arterielle Insuffizienz. Dieser Wert kann auf 100 % ansteigen, wenn arterielle Hypertonie und Alkoholmissbrauch dazu kommen.

**Angiopathien** sind ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der erektilen Dysfunktion. Es ist gut belegt, dass ein verminderter peniler Blutfluss bei Diabetikern vorhanden ist.

Die Pathomechanismen beginnen auf der mikrovaskulären Ebene: Endotheliale Defekte stellen die Schlüsselkomponente der Pathogenese der erektilen Dysfunktion dar. Eine verminderte Ausschüttung des Botenstoffs Stickstoffmonoxid (NO) und eine verminderte Ausschüttung von Prostacyclin sind typisch. Ebenso sind makrovaskuläre Faktoren von pathogenetischer Relevanz, die meist durch Komorbiditäten getriggert werden. Diese bedingen eine allgemeine Atherosklerose und sind bekannt: Dyslipidämien, arterielle Hypertonie und Rauchen. Bei Adipositas kommen aus dem viszeralen Fett sezernierte inflammatorische Substanzen wie Interleukin-6 hinzu. Auch durch das Insulin selbst, welches in hohen Spiegeln besonders beim Typ-2-Diabetes mellitus vorliegt, wird vermutlich die Einwanderung von Makrophagen in die Gefäßwand gefördert. Viszerale Fett schüttet zudem Angiotensinogen aus – ein weiteres Blutdruck-erhöhendes Agens.

Die **Hyperglykämie** beeinträchtigt die penile Endothelphysiologie direkt. Erhöhte Blutglukosespiegel verursachen regionale hämodynamische Veränderungen, die Endothel-vermittelte Relaxation wird beeinträchtigt. Die Protein Kinase C wird aktiviert und freie Sauerstoff-Radikale wie Superoxid-Anionen entstehen, die direkt das NO inaktivieren und Endothelzellen schädigen. Bei Patienten mit erhöhtem Blutzuckerwert (HbA1c) können auch kurzfristige Senkungen (über einige Monate) die endotheliale Aktivierung verbessern und die Fibri-



Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

nalyse erhöhen. Auch die neuronale NO-Produktion scheint durch hohe HbA1c-Werte beeinträchtigt zu werden.

Ischämische und toxische Neuropathien erklären viele der neurovaskulären Bestandteile der Pathogenese der erektilen Dysfunktion. Dabei bedingt die Neuropathie eher eine vaskuläre Insuffizienz durch nonA-nonB-Nervenfasern, die im Penis für die Produktion neuronalen NOs verantwortlich sind. Dabei leidet vor allem die autonom vermittelte Relaxation des Schwellkörpers, aber auch die venösen Verschlussmechanismen werden gestört („Leckage“). Oft geht dieses Phänomen mit einer kardialen autonomen Neuropathie einher. Geschädigte somato-afferente Nervenfasern können zusätzlich sensorische Störungen verursachen. Eine Neuropathie findet sich bei ca. 80 % der Patienten mit erektiler Dysfunktion und Diabetes mellitus.

## Hypogonadismus

Beim Mann sind die Leydig-Zellen der Hoden (Testikel) die Hauptproduktionsstätte des Geschlechtshormons Testosteron. Das viszerale Fett, das beim Typ 2-Diabetiker meist deutlich vermehrt ist, schüttet als endokrin hochaktives Organ inflammatorische Zytokine aus, die die Leydigzell-Funktion deutlich inhibieren. Insbesondere das Interleukin 6 scheint hier eine Schlüsselrolle zu spielen. Ebenso finden sich meist hohe Leptinkonzentrationen, insbesondere im Zustand der Übergewicht-induzierten Insulinresistenz. Die Leydig-Zellen exprimieren Leptinrezeptoren. Die Bindung von Leptin an diese Rezeptoren schwächt die Antwort auf den Stimulus durch das luteinisierende Hormon (LH) mit dem Resultat sinkender Testosteronspiegel. Störungen des Leptinsystems auf zentraler Ebene sind ebenfalls bekannt.

Auch die Fettgewebs-Aromatase stellt einen wichtigen Faktor dar. Die Aromatase ist ein Enzym, das die endogene Umwandlung von Androgenen in Östrogene katalysiert. Hohe Konversionsraten von Tes-

tosteron zu Östradiol, das zentral die Gonadotropinsekretion über eigene Rezeptoren hemmt, sind keine Seltenheit bei Übergewicht.

Ein Status der Insulinresistenz, besonders in Verbindung mit Adipositas, kann also eine Mischform des Hypogonadismus induzieren, die sich durch erniedrigte Testosteronkonzentrationen in Verbindung mit niedrigen oder inadäquat normal-niedrigen LH-Konzentrationen auszeichnet. Dies spiegelt die Beeinträchtigung sowohl der testikulären als auch der zentralen Mechanismen wider. Dabei ist es wichtig zu beachten, dass diese Form des Hypogonadismus nicht so ausgeprägt ist wie die klassischen Bilder des (fast) kompletten Testosterondefizits.

## Psychogene Komponenten

Die erektile Dysfunktion zieht eine Kaskade von selbst-verstärkenden Effekten mit Versagensängsten nach sich. Dies ist natürlich auch bei Stoffwechsel-gesunden Männern der Fall und erklärt den hohen Placebo-Effekt von Therapie-Versuchen. Dennoch scheinen Männer mit erektiler Dysfunktion und Komorbiditäten häufiger als gesunde Altersgenossen unter einer Erwartungsangst vor sexuellem Kontakt zu stehen. Die bestehende somatische Grundlage wird hier durch eine von Angst und Frustration genährte adrenerge Gesamtsituation verstärkt.

Es wird deutlich, dass es sich um ein komplexes Geschehen handelt, das metabolische, hormonelle und allgemein gefäßtoxische (atherosklerotische) Prozesse umfasst.

## Diagnostik

Jeder Patient mit erektiler Dysfunktion verdient Aufmerksamkeit. Ein empathischer Ansatz ist vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz angebracht. Oft warten diese Patienten auf einen Hinweis des Arztes, um ihre Probleme ansprechen zu können.

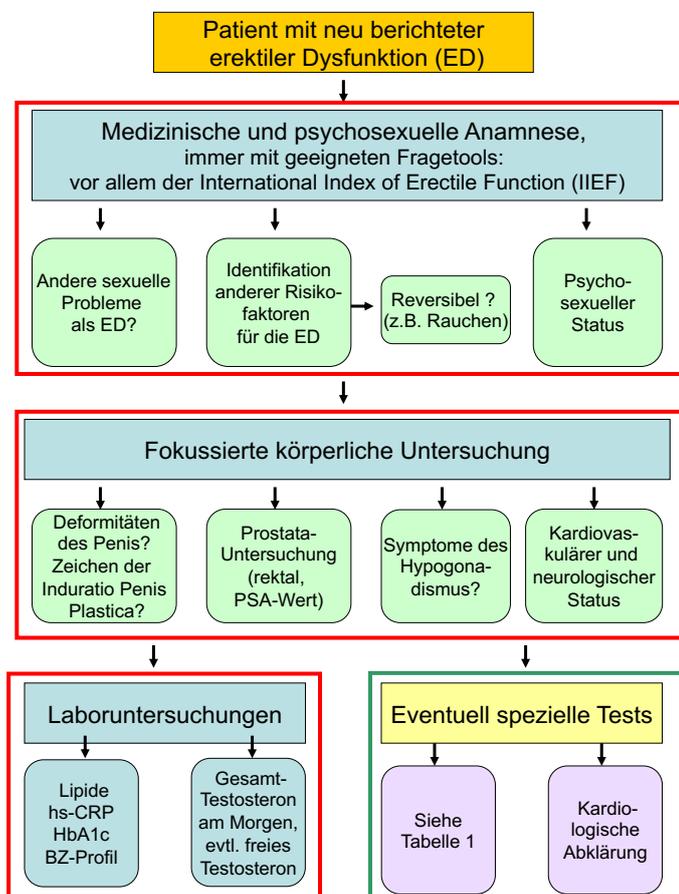
Zweifelsohne spielt bei der Basisdiagnostik eine umfassende Anamnese eine entscheidende Rolle. Bei der Sexualanamnese sollten insbesondere Erektionsstörungen von Ejakulationsstörungen abgegrenzt werden. So geben Männer mit einer Ejaculatio praecox, dem vorzeitigen Samenerguss, häufig „Durchhaltungsschwierigkeiten“ an, wobei dies dann mit Erektionsproblemen verwechselt wird. Hier muss genau hinterfragt werden, ob die Erektion bis zur Ejakulation aufrechterhalten werden kann oder nicht.

Außerdem sollte die Bedeutung der Sexualität für die Beziehung hinterfragt werden. Dies gelingt am besten durch die Eruiierung der Frequenz sexueller Kontakte vor und nach Manifestation der Sexualproblematik. Bezüglich der Medikamentenanamnese müssen sämtliche derzeit eingenommenen Medikamente hinterfragt werden.

Die Diagnostik der erektilen Dysfunktion folgt zunächst einem relativ restriktiven und einfachen Schema, das in Form eines Flow-Charts in der Abbildung dargestellt wird. Das ist für die meisten Patienten ausreichend, dem behandelnden Arzt sollte jedoch immer bewusst sein, dass eine erektile Dysfunktion einen Marker für verborgene kardiovaskuläre Probleme darstellen kann. Dann sollte man nicht zögern, auch eine ausführliche kardiologische Diagnostik anzustreben, um den Patienten vor weiteren Schäden zu bewahren.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte generell der Blutdruck gemessen werden, und zwar nachdem der Patient sich ausreichend an die Praxisatmosphäre adaptiert hat. Zusätzlich sollte ein Genitalstatus mit Inspektion von Penis und Vorhaut bzw. Eichel durchgeführt werden, um relevante Entzündungen in dieser Region auszuschließen. Eine penile Untersuchung muss immer zum Ausschluss einer gleichzeitigen Penisverkrümmung (Induratio Penis Plastica) erfolgen. Die rektale Untersuchung sollte bei jedem Patienten über 45 Jahre ein absolutes Muss zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms darstellen.

Insgesamt gilt: Diagnostik und Therapie (siehe unten) haben sich seit Einführung der Phosphodiesterase-Typ 5-Inhibitoren (PDE5-i,



©Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

siehe unten) deutlich vereinfacht. Dennoch gibt es Patienten mit erektiler Dysfunktion, die einer spezifischen Diagnostik bedürfen. Dies sind meist aber keine Diabetiker, sondern Männer mit Zustand nach Traumata, chirurgischen Beckeneingriffen oder komplexen psychosexuellen Störungen.

Auch beim Diabetiker kann mit fortgeschrittener Erkrankung und Folgebeschwerden mit deutlicher Beeinträchtigung der neuronalen, hormonellen oder vaskulären Funktionen das Programm spezifischer Tests notwendig sein, die in Tabelle 1 aufgeführt werden:

**Tabelle 1**

**Diagnostik**

**Vaskuläre Diagnostik**

- Intrakavernöser Provokationstest (Schwellkörperinjektions-Test: SKIT), immer mit Duplexdarstellung der cavernösen Arterien (Ansteigende Dosis von Prostaglandin E1, von 5 mg bis meist 20 mg, manchmal 40 mg), normale Werte der Dopplerdarstellung liegen bei einem systolischen Blutfluss > 30 cm/s und einem resistance index >0.75.
- Falls pathologische Befunde auftauchen, kann der erfahrene Urologe auch auf folgende Tests zurückgreifen:
  - o Dynamische Infusionscaversonometrie und -caversonographie
  - o Verschiedene Formen der Arteriographie

**Neurologische Untersuchungen**

- Bulbocavernöse Reflex-Latenzzeit
- Andere Nervenleitgeschwindigkeitsstudien

**Weitere Tests**

- Rigiscan: Messung der nächtlichen penilen Tumescenz und Rigidität (eingeschränkte Validität beim Diabetiker)
- Psychodiagnostische Evaluation
- Ausführliche endokrinologische Untersuchungen, die über die Bestimmung des Testosterons hinausgehen:
  - o Gonadotropine, Prolaktin, Sexualhormon-bindendes Globulin
  - o Schilddrüsenachse
  - o Adrenale Achse

**Therapie**

Die Therapiemöglichkeiten bei der erektilen Dysfunktion haben sich, auch für Diabetiker, mit Einführung der Phosphodiesterase-5-Hemmer/PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Avanafil) deutlich gebessert. Als First-Line-Therapie gilt immer die Anwendung dieser Wirkstoffe, die den Abbau von zyklischem GMP hemmen und so zu einer verlängerten Relaxation der glatten Muskulatur der Schwellkörperarterien beitragen.

Die generelle Wirksamkeit ist dosisabhängig. Bei den jeweils höchsten Dosen (Übersicht der Präparate in Tabelle 2) liegt die zufriedenstellende Ansprechrate bei 80 %.

Bei Diabetikern zeigte sich die Erfolgsrate in Studien niedriger (60 - 70 %). Dies hängt sehr vom Kollektiv und weiteren Begleiterkrankungen ab, wie zum Beispiel einem Hypogonadismus, der die Ansprechrate der PDE-i deutlich mindert (siehe unten).

Die Wahl des Präparates richtet sich nach den sexuellen

Substanz	Einführung	Dosierung	Wirk-eintritt	Wirk-dauer	Neben-wirkungen
Sildenafil	1998	25, 50, 100 mg	> 60 min	~ 18 h	Kopfschmerz (10 %), Gesichtsrötung (10 %), verstopfte Nase (5-10 %), Schwindelgefühl (~ 3 %).
Tadalafil	2003	10, 20 mg 5 mg täglich	> 120 min	~ 36 h	Für Tadalafil wird in 6-10 % Rückenschmerz angegeben.
Vardenafil	2003	5, 10, 20 mg	> 20 min	~ 12 h	
Avanafil	2013	50, 100, 200 mg	> 20 min	~ 18 h	

**Tabelle 2: Phosphodiesterase-Typ 5-Inhibitoren**

Gewohnheiten des Patienten und wird durch in Tabelle 2 aufgeführte Kinetik mitbestimmt. Die maximale Effektivität tritt erst nach ca. 8 Anwendungen auf. Darauf müssen die Patienten hingewiesen werden. Generell sollte man mit einer höheren Dosierung beginnen, um die Compliance zu sichern (höhere Erfolgsrate); später kann dann eine niedrigere Dosis angestrebt werden. Bei Nebenwirkungen oder Nicht-Erfolg kann durchaus ein Präparatewechsel von Nutzen sein.

Viele Patienten wünschen sich einen schnellen Wirkeintritt des Präparates, andere eine lange Wirkdauer. Beides ist oft schwierig in Einklang zu bringen, am ehesten gelingt dies noch mit Sildenafil. Seit alle Substanzen bis auf Avanafil generisch sind, ist ein deutlicher Trend zu regelmäßigem Gebrauch festzustellen.

Für die Therapietreue des Patienten ist es günstig, größere Packungen des jeweiligen Phosphodiesterase-5-Hemmers zu verordnen. Leider besteht für die o.g. Substanzen (mit wenigen Ausnahmen) keine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen, was für die meisten Patienten nicht nachvollziehbar erscheint.

Von einem Nichtansprechen auf PDE5-i sollte man erst sprechen, wenn ein Patient unter optimalen Bedingungen nach insgesamt 8 Versuchen mit der Höchstdosierung nicht in der Lage war, den Geschlechtsverkehr erfolgreich durchzuführen.

Immer gilt es, einen Hypogonadismus auszuschließen. Dies gilt insbesondere für Diabetiker.

Die Testosteronersatztherapie kann die Effektivität der PDE5-i deutlich steigern.

Bei hypogonadalen Patienten sind Ansprechraten auf PDE5-i von 30 bis 40 % keine Seltenheit, bei einer Normalisierung der Testosteronspiegel kann die normale Effektivität von ca. 80 % erreicht werden.

Spricht ein Patient auch auf eine Kombination von PDE-5-Inhibitoren und Schwellkörper-Injektions-Therapie nicht an, so bleiben als letzte Alternativen noch die Vakuum-Erektionshilfe oder aber die Penis-Prothetik übrig.

Zusammenfassend lässt sich bei der Therapie der ED feststellen, dass ca. 90 % aller betroffenen Männer medikamentös mit PDE-5-Inhibitoren erfolgreich behandelt werden können. Dies heißt gleichzeitig, dass nur ca. 5 - 10 % der Männer mit ED auf eine Vakuum-Erektionshilfe oder ein Schwellkörper-Implantat zurückgreifen müssen.

**Fazit**

Bei der ED handelt es sich um ein Symptom, das eng mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (Gefäß-Endothelschäden), neuronalen Begleiterkrankungen der Hyperglykämie sowie einem oft mit dem Diabetes mellitus assoziierten Hypogonadismus vergesellschaftet ist.

Das rechtzeitige Ansprechen des Patienten und eine entsprechende psychologische Führung stellen unverzichtbare Bausteine in der Behandlung der erektilen Dysfunktion dar, in der die PDE5-Inhibitoren den höchsten therapeutischen Stellenwert eingenommen haben.

*Literatur beim Verfasser*

**Informationen**

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

Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Andrologie, Diabetologe und Sexualmedizin (FEC-SM), Klinischer Androloge der Europäischen Akademie für Andrologie (EAA) Centrum für Reproduktionsmedizin, Andrologie und Klinische Andrologie Universitätsklinikum Münster Domagkstrasse 11 48149 Münster www.ukm.de

# Pathophysiologische Mechanismen allergischer Erkrankungen:

## Barrierschaden und TSLP

Die Allergologie befasst sich u. a. auch mit den pathophysiologischen Zusammenhängen von allergischen Erkrankungen wie beispielsweise Asthma, Neurodermitis, Urticaria, Rhinosinusitis und Hypereosinophilie. Für die Therapie schwerer Formen dieser Erkrankungen stehen heute moderne, hocheffektive Biologika zur Verfügung, die eingesetzt werden, bevor langfristig nebenwirkungsreiche orale Kortikosteroide zur Anwendung kommen.

Von besonderer pathophysiologischer Relevanz sind Barriestörungen der Haut bzw. der Schleimhaut. Infolge einer Barrierschädigung setzen Epithelzellen sogenannte Alarmine frei, die für die Sensibilisierung gegen Allergene und für die Entzündung verantwortlich sind. Ein neues Therapieprinzip basiert darauf, das Alarmin TSLP (thymic stromal lymphopoietin) zu blockieren. TSLP aktiviert verschiedene Entzündungskaskaden und spielt bei der Auslösung und der Persistenz allergischer und eosinophiler Prozesse eine relevante Rolle.

### Haut- und Schleimhautbarriere

Haut und Schleimhäute sind als Grenze zwischen Individuum und Umwelt eine effiziente Barriere gegen äußere physikalische und chemische Einflüsse. Daneben sind Haut und Schleimhäute überaus wichtige, immunologisch aktive Organe, deren Zellen verschiedene Mediatoren (Botenstoffe) freisetzen, durch die sie mit dem angeborenen und erworbenen Immunsystem interagieren<sup>1-3</sup>.

Die atopische Dermatitis (Neurodermitis) ist exemplarisch für eine Erkrankung, für die die Barriestörung der Haut von essenzieller Bedeutung ist. Bei atopischer Dermatitis finden sich verschiedene Genmutationen, die zu einer Beeinträchtigung der Hautbarriere führen. Am besten untersucht ist hier die Mutation im Filaggrin-Gen<sup>3</sup>. Dabei kann eine Barriestörung bei Neurodermitikern nicht nur im Bereich läsionaler Haut, sondern auch im Bereich der klinisch normal wirkenden Haut nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Barriestörung korreliert mit dem Schweregrad der Neurodermitis und ist auch mit der Manifestation anderer atopischer Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma und Nahrungsmittelallergie) gekoppelt. Die Barriestörung der Haut ist für eine frühzeitige Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel und inhalative Allergene, die mikrobielle Dysbiose und die Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* zumindest mitverantwortlich<sup>2</sup>.

Bei einem epithelialen Barrierschaden, der beispielsweise durch manuelle Verletzung, Viren, Bakterien, Proteasen etc. verursacht werden kann, wer-

den spezielle Botenstoffe (hier insbesondere TSLP, IL-33 und IL-25) freigesetzt, die als sogenannte Alarmine das angeborene und das erworbene Immunsystem aktivieren und damit eine Entzündungsreaktion in Gang setzen. TSLP (thymic stromal lymphopoietin), welches das Langzeitwachstum von B-Zellen in der Kultur fördert, wurde ursprünglich im Überstand einer Thymus-Stromazelllinie nachgewiesen. Später wurde gezeigt, dass TSLP ein kritischer Mediator der Typ-2-Immunantwort ist und TH2-medierte Erkrankungen (zu denen insbesondere auch Asthma und Neurodermitis zählen) fördert.

TSLP kommt für den Sensibilisierungsvorgang und für Entzündungsvorgänge in der Haut eine Schlüsselrolle zu. TSLP, das von Keratinozyten nach verschiedensten Reizen freigesetzt wird, fördert die Produktion von IgE-Antikörpern, aktiviert T-Zellen, Eosinophile, ILC2 (spezielle Lymphozyten), natürliche Killerzellen und glatte Muskelzellen und triggert den Juckreiz<sup>4</sup>. In Mausexperimenten konnte gezeigt werden, dass die epikutane Applikation von Hausstaubmilbenallergen dazu führt, dass Keratinozyten TSLP freisetzen, das wiederum für die Entwicklung einer Sensibilisierung gegen das Allergen wichtig ist. Die Freisetzung von TSLP ist abhängig davon, in welche Hautschicht das Allergen eingebracht wird. Die Applikation von Hausstaubmilbenallergen in tiefere Hautschichten (nach Vorbehandlung der Haut mittels Lasermikroporation) erhöht die Freisetzung massiv, was zu einer stärker ausgeprägten Entzündung führt<sup>5</sup>. An der Haut konnte klar gezeigt werden, dass TSLP in Kombination mit IL-1 $\beta$  die Sensibilisierung gegen Allergene fördert und wesentlich verantwortlich für das Fortschreiten allergischer Erkrankungen im Sinne des atopischen Marsches ist. Diskutiert wird, ob eine frühzeitige Blockade von TSLP und IL-1 $\beta$  eine Möglichkeit darstellen könnte, den atopischen Marsch zu stoppen.

Auch im Bereich der Atemwege ist die Schleimhaut die vorderste Barriere gegen Allergene, mikrobielle Pathogene und Luftschadstoffe<sup>1</sup>. Auch hier führt ein Barrierschaden dazu, dass Pathogene die Schleimhaut leichter durchdringen können, mit Zellen des Immunsystems interagieren und so Entzündungsreaktionen triggern. Die bei Asthma er-



Prof. Dr. med.  
Randolf Brehler

höhte Empfindlichkeit der Atemwege für Umweltschadstoffe, Allergene und Viren beruht auf einer gestörten epithelialen Barriere. Bei Asthma konnte gezeigt werden, dass genetisch bedingte TSLP-Mutationen genauso wie eine kontinuierliche Allergenexposition eine TSLP-Überproduktion nach sich ziehen, die mit Asthmaschweregrad, Verschlechterung der Lungenfunktion, Remodeling der Atemwege, Verlust der Kortikosteroid-Empfindlichkeit und auch erhöhter TH2-Antwort auf virale Infektionen korreliert. Erhöhtes TSLP spielt eine Schlüsselrolle bei der allergischen Entzündung: Einerseits durch Aktivierung allergenpräsentierender Zellen und andererseits durch Förderung der Differenzierung von naiven T-Zellen in TH2-Zellen. Zusammen mit IL-33 aktiviert TSLP spezielle lymphoide Zellen, die wiederum den epithelialen Barrierschaden durch Unterdrückung der Produktion von Proteinen verstärken, die der Verbindung von Epithelzellen dienen (tight junctions und adherent junctions).

## Asthma

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist. Definiert ist die Erkrankung durch Atemwegssymptome wie Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, Atemnot und Husten in unterschiedlicher Ausprägung – zusammen mit variabler expiratorischer Flusslimitierung<sup>6</sup>. Zu den häufigsten Asthmatriggern zählen neben Allergenen wie Hausstaubmilben, Schimmelpilzen, Pollen und Tierallergene, Staub, Infektionen, Sinusitis, Rauchen und Luftschadstoffe. Es kommt zur Disruption von Epithelien, was es Pathogenen erleichtert, die Schleimhaut zu durchdringen. Wie oben beschrieben, führt freigesetztes TSLP zur Entzündung durch Stimulation von dendritischen Zellen, Induktion von TH2-Zellen und Zytokinen wie IL-5, IL-4 und IL-13, die wiederum Eosinophile rekrutieren und deren Überleben verlängern<sup>7</sup>. Damit spielt TSLP ganz am Anfang der pathophysiologischen Vorgänge bei Asthma eine entscheidende Rolle.

Weltweit werden mehr als 20 % der Patienten mit schwerem oder unkontrolliertem Asthma mit langfristig angewendeten oralen Kortiko-

steroiden behandelt<sup>8</sup>. Aufgrund der drohenden schweren Nebenwirkungen der langfristig angewendeten oralen Kortikosteroide soll heute bei Patienten mit schwerem Asthma immer geprüft werden, ob die Indikation zur Therapie mit einem Biologikum gestellt werden kann. Orale Kortikosteroide sollen längerfristig nur noch zur Anwendung kommen, wenn keine Therapiealternativen zur Verfügung stehen<sup>6</sup>.

Bei einem schweren, allergischen Asthma durch ganzjährig vorkommende Allergene kommt die Behandlung mit Omalizumab als Anti-IgE-Antikörper in Betracht. Die IL-5-Blockade mit Mepolizumab, Benralizumab oder Reslizumab ist indiziert bei eosinophilem Asthma und die Behandlung mit dem IL-4-Rezeptorantikörper Dupilumab bei Patienten mit T2-Asthma, das durch Eosinophilie und/oder erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (NO)) gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zu den genannten Biologika kann das im vergangenen Jahr zugelassene Tezepelumab (anti-TSLP) bei Asthma unabhängig vom Phänotyp eingesetzt werden. Der monoklonale IgG-Antikörper steht zur subkutanen Injektion zur Verfügung und muss einmal pro Monat verabreicht werden. Nach Schulung der Injektionstechnik können sich Betroffene das Medikament selbst in den Oberschenkel oder den Bauch injizieren.

Auch in Deutschland ist das Medikament für die Behandlung des schweren Asthmas regulär zugelassen. Die Wirksamkeit von Tezepelumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien über 52 Wochen bei rund 1600 Patienten ab zwölf Jahren mit schwerem Asthma evaluiert und belegt (Phase-IIb-Studie PATHWAY und Phase-III-Studie NAVIGATOR)<sup>9</sup>. Die Studienteilnehmer mussten in den vorangegangenen zwölf Monaten mindestens zwei Asthma-Exazerbationen erlitten haben, die eine Behandlung mit oralen oder systemischen Kortikosteroiden erforderlich machten. In den Studien setzten die Patienten ihre bisherige Asthmatherapie fort und erhielten zusätzlich 210 mg Tezepelumab oder Placebo alle vier Wochen. In Phase-IIb- und Phase-III-Studien reduzierte Tezepelumab die Asthma-Exazerbationsrate um 71 bzw. 56 %, die schweren Exazerbationen, die zu stationärer Aufnahme führten, um 84 bzw. 85 %; Tezepelumab verbesserte die FEV1 (forciertes Ausatemvolumen in 1 Sekunde)

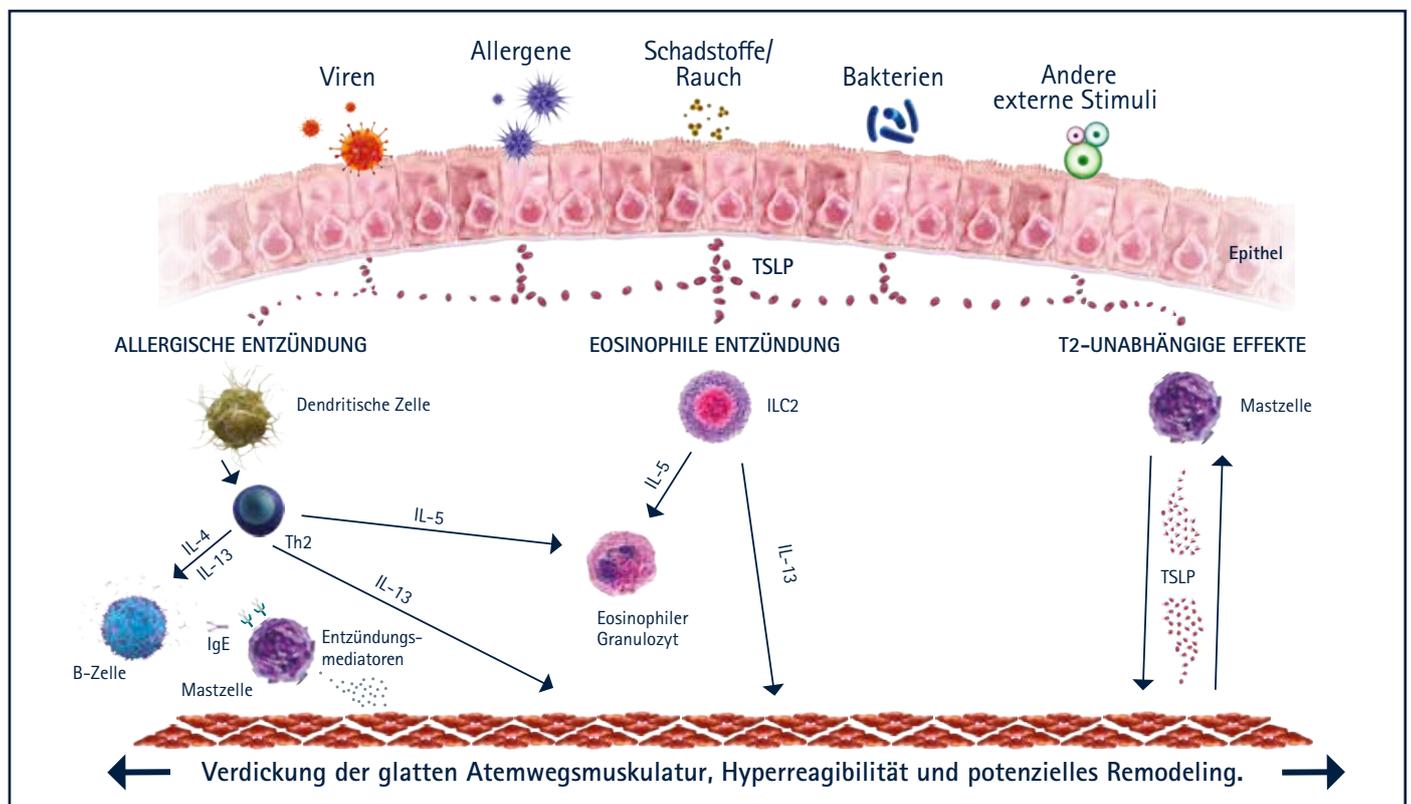


Bild adaptiert nach Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2020; 24(8): 777–792. IgE = Immunglobulin E; IL = Interleukin; TSLP = Thymus-Stroma-Lymphopoietin.

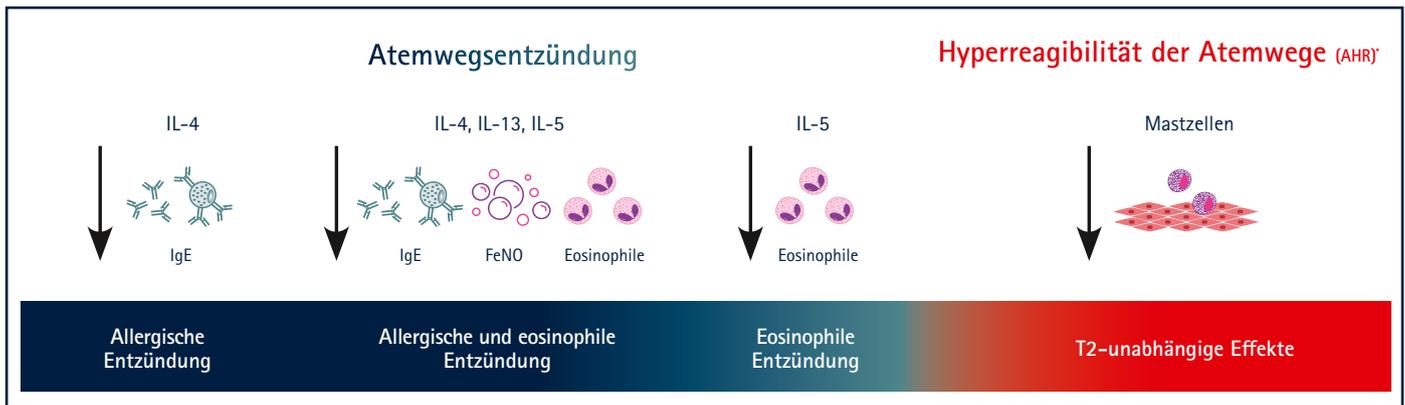


Abbildung adaptiert und simplifiziert nach Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2020; 24(8): 777–792; Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;56(5): 2000260; Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J Am Osteopath Assoc*. 2011; 111: S11–17. AHR = Hyperreagibilität der Atemwege; FeNO = fraktioniertes ausgeatmetes Stickoxid; IgE = Immunglobulin E; IL = Interleukin; T2 = Typ 2; TSLP = Thymus-Stroma-Lymphopoietin

um 130 ml und insgesamt die Lebensqualität. Tezepelumab reduziert die Allergen-induzierte Bronchialkonstriktion, die FEV1-Reduktion in der Frühphase und der Spätphase allergischer Reaktionen, den Metacholin-induzierten FEV1-Abfall wie auch die Eosinophilen in Blut und Sputum sowie FeNO<sup>10</sup>.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist zu erwarten, dass Tezepelumab zukünftig auch für die Therapie anderer allergologischer Erkrankungen zugelassen werden wird. Klinische Studien dazu werden aktuell durchgeführt.

## Fazit

Eine geschädigte Hautbarriere spielt bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen, insbesondere der atopischen Dermatitis, eine entscheidende Rolle. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass auch ein Barrierschaden an der Schleimhaut für Erkrankungen wie Asthma und Rhinitis von großer Relevanz ist.

Bei einem Barrierschaden von Haut- und Schleimhäuten werden spezifische Mediatoren freigesetzt, die das angeborene und das erworbene Immunsystem alarmieren, was zu Entzündung und Sensibilisierung führt.

Die Blockade von Alarminen bzw. TSLP ist ein neues Behandlungsprinzip, dessen Wirksamkeit bei Asthma, unabhängig vom Phänotyp des Asthmas, in Studien eindeutig belegt werden konnte. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass auch andere allergische Erkrankungen mit anti-TSLP erfolgreich behandelt werden können. Dies ist um so wichtiger, da die meisten Allergiker nicht nur unter einer einzigen allergischen Erkrankung leiden, sondern gleichzeitig unter anderen Erkrankungen, die auf einer Typ-2-Entzündung basieren. Das therapeutische Ziel ist es, mit einem Wirkstoff die allergische Erkrankung mit all ihren Erscheinungsformen ursächlich zu behandeln. IgE-vermittelte allergische Erkrankungen können gut mit Anti-IgE-Antikörpern behandelt werden. Die Blockade von IL-5 (IL-5-Antikörper und IL-5-Rezeptorantikörper) ist eine hocheffektive Option für Patienten, bei denen eosinophile Granulozyten für die

Inflammation verantwortlich sind. Die Blockade des IL-4 Rezeptors kommt zur Anwendung bei Erkrankungen, bei denen eine Typ-2-Entzündung zugrunde liegt. Weiterhin ist ein IL-13-Antikörper zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis zugelassen. Da Tezepelumab im Gegensatz zu diesen genannten Optionen ganz oben in den anfänglichen Prozess der Entzündungsreaktion eingreift, steht mit diesem Medikament eine ganz neue Möglichkeit zur Behandlung schwer betroffener Patienten zur Verfügung.

## Literatur:

- Cecchi L, Vaghi A, Bini F, Martini M, Musarra A, Bilò MB. From triggers to asthma: a narrative review on epithelium dysfunction. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022;54(6):247-257. doi:10.23822/EURANNACI.1764-1489.271
- Yoshida T, Beck LA, de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergol Int*. 2022;71(1):3-13. doi:10.1016/j.alit.2021.11.006
- Chong AC, Visitsunthorn K, Ong PY. Genetic/Environmental Contributions and Immune Dysregulation in Children with Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1681-1700. doi:10.2147/JAA.S293900
- Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol*. Published online June 1, 2022. doi:10.1038/s41577-022-00735-y
- Segaud J, Yao W, Marschall P, et al. Context-dependent function of TSLP and IL-1 $\beta$  in skin allergic sensitization and atopic march. *Nat Commun*. 2022;13(1). doi:10.1038/S41467-022-32196-1
- 2022 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA. Accessed December 31, 2022. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Busse WW, Kraft M, Rabe KF, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J*. 2021;58(2). doi:10.1183/13993003.03393-2020
- Bleecker ER, Al-Ahmad M, Bjermer L, et al. Systemic corticosteroids in asthma: A call to action from World Allergy Organization and Respiratory Effectiveness Group. *World Allergy Organ J*. 2022;15(12):100726. doi:10.1016/J.WAOJOU.2022.100726
- Kurihara M, Kabata H, Irie M, Fukunaga K. Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma. *Allergology International*. Published online December 2, 2022. doi:10.1016/J.ALIT.2022.11.006
- Parnes JR, Molfino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:749-765. doi:10.2147/JAA.S275039

## Informationen

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

■ Weitere Informationen:  
[www.astrazeneca.de/therapiebereiche/atemwegserkrankungen/asthma](http://www.astrazeneca.de/therapiebereiche/atemwegserkrankungen/asthma)

# Aktuelle Therapieansätze in der Behandlung des neudiagnostizierten Multiplen Myeloms

Beim Multiplen Myelom (MM) handelt es sich um eine bösartige Erkrankung entdifferenzierter B-Zellen (Plasmazellen), welche dem adaptiven Immunsystem zugeordnet werden. Jährlich erkranken ca. 6500 Patienten in Deutschland neu am Multiplen Myelom.

Die Erkrankung ist durch zumeist asymptomatische Vorstadien gekennzeichnet: Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und das schwelende (engl. Smoldering) Multiple Myelom (Palumbo & Anderson, 2011). Die Dauer und der Verlauf dieser Vorstadien sind sehr heterogen. Neueste Untersuchungen konnten zeigen, dass die initiale genetische Transformation der Plasmazellen oftmals bereits in der zweiten bzw. dritten Lebensdekade stattfindet (Rustad et al, 2020). In der Pathogenese und dem Krankheitsverlauf werden dann primäre genetische Ereignisse (Entstehung in der initialen Phase der Erkrankung) von sekundären genetischen Ereignissen (Entstehung im weiteren Erkrankungsverlauf) unterschieden (Morgan et al, 2012). Primäre genetische Ereignisse beinhalten Translokationen der Immunglobulin-Schwerketten (IGH), Gene (lokalisiert auf Chromosom 14) und einen hyperdiploiden Karyotyp, welcher durch Trisomien ungeradzahlicher Chromosomen charakterisiert ist. Bei den IGH-Translokationen geraten spezifische Onkogene unter die Kontrolle der IGH-Enhancer, was zu einer Überexpression dieser Onkogene führt. Am häufigsten sind dabei die Onkogene MMSET/FGFR3 - t(4;14), CCND3 - t(6;14), CCND1 - t(11;14), MAF - t(14;16) und MAFB - t(14;20) beschrieben. Die sekundären genetischen Ereignisse sind, wie bei vielen Krebserkrankungen, sehr heterogen, sowohl im Hinblick auf ihre Entstehungsmechanismen, das Vorkommen und die Häufigkeit innerhalb der Erkrankung. Sie beinhalten Zugewinne von Chromosomenabschnitten (z. B. 1q, 8q, 11q), Verluste von Chromosomenabschnitten (z. B. 1p, 13q, 17p), weitere Translokationen (z. B. das MYC-Gen betreffend) sowie somatische Mutationen in bekannten und der Onkogenese relevanten Signalwegen (z. B. KRAS / NRAS / BRAF im MAPK Signalweg, TRAF3, CYLD, LTB im NF-κB Signalweg oder TP53, ATM oder ATR im DNA-Reparatur Signalweg).



Priv.-Doz. Dr. med. Elias K. Mai



Prof. Dr. med.  
Hartmut Goldschmidt

## Klinisches Bild

Phänotypisch resultiert die Erkrankung primär in einem zunehmenden Defekt der humoralen Immunantwort durch Supprimierung der polyklonalen (gesunden) Antikörperproduktion und Plasmazell-differenzierung (sog. Hypogammaglobulinämie),

Verdrängung der Blutbildung im Knochenmarkskompartiment (Anämie, Thrombopenie und Leukopenie), gesteigertem Abbau der Knochensubstanz (Osteolysen und pathologische Frakturen) und Ausfällungen von Immunglobulin-Leichtketten als Proteinzyylinder im distalen Nierentubulus mit konsekutivem akutem Nierenversagen (sog. Cast-Nephropathie). In Folge des vermehrten Abbaus von Knochensubstanz kommt es schließlich unter Umständen in Kombination mit einem akuten Nierenversagen zu erhöhten, potenziell lebensbedrohlich erhöhten Calciumspiegeln im Blut.

Klinisch zeigt sich folglich ein breites, unspezifisches Spektrum an Symptomen, welche sowohl mit den phänotypischen Charakteristika einhergehen (Infektanfälligkeit, schwere Infektionen, Leistungsminderung, Hautblässe, Blutungsneigung, Knochenschmerzen/-frakturen, neurologische Ausfälle bis hin zur Querschnittssymptomatik/-kompression des Rückenmarks, Oligo-/anurie, Ödeme, Verwirrtheit), aber auch die Belastung durch die Tumorerkrankung (sog. B-Symptomatik) widerspiegeln.

Seltener entstehen Symptome einer Plasmazell-neoplasie bei der sog. Leichtketten-Amyloidose oder Schwerkettenkrankheit durch Proteinfibrillenablagerungen von Leichtketten- oder Schwerketten-Immunglobulinen in Organen wie z. B. Herz oder Niere. In der Folge entstehen schwerste Funktionsbeeinträchtigungen dieser Organe.

## Diagnostik

Die diagnostischen Algorithmen beim Multiplen Myelom wurden in den letzten Jahren zunehmend international standardisiert (z. B. durch die International Myeloma Working Group [IMWG]) (Rajkumar et al, 2014). Die Diagnostik der monoklonalen Gammopathien beinhaltet neben einer ausführlichen und gezielten Anamnese sowie körperlicher Untersuchung, die Analyse von Blut, Serum, Urin und Knochenmark. Hierbei sind die Serumelektrophorese zur Quantifizierung der monoklonalen Schwerkette (M-Protein), die Bestimmung der freien Leichtketten und deren Ratio (Quantifizierung der monoklonalen Leichtkette) sowie die Immunfixation in Serum und Urin, zum Nachweis des Typs der monoklonalen Immunglobulin-Schwerkette/

Leichtkette von zentraler Bedeutung. Daneben sollten Parameter wie u.a. Differentialblutbild, Nierenfunktion, Gerinnungsdiagnostik und die Laktatdehydrogenase (LDH) bestimmt werden. Der zytologische, durchflusszytometrische und histologische Nachweis von monoklonalen Plasmazellen sowie die Abschätzung des Anteils klonaler Plasmazellen im Knochenmark erfolgen anhand der Knochenmarkaspiration und -stanze. Weitere Routineuntersuchungen beinhalten die Detektion o.g. chromosomaler Aberrationen mittels Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung (iFISH). Molekulare Techniken erlauben zunehmend auch die Detektion prognostisch relevanter genetischer Mutationen in den oben genannten Genen. Zum Nachweis von Osteolysen, Knochenfrakturen oder sonstiger Myelom-bedingter Schäden der Knochensubstanz sollte eine Ganzkörper-Computertomografie (GK-CT) erfolgen. Im Falle des Fehlens von Myelom-bedingten Knochenschäden im CT ist eine Magnetresonanztomografie (MRT) indiziert, um fokale Läsionen (entsprechend lokaler Plasmazellvermehrungen, engl. focal lesion) des Knochenmarks festzustellen. Daneben wird die Positronen-Emissionstomografie (PET) mit 18F-Fluor-desoxyglucose (FDG) in Kombination mit der CT international zunehmend in der klinischen Routine eingesetzt und erlaubt zusätzlich die Einschätzung der metabolischen Aktivität.

### Behandlungskriterien

Die drei Krankheitsstadien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, Smoldering Multiples Myelom und Multiples Myelom werden anhand des Infiltrationsgrades monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark, des M-Proteins im Blutserum und/oder Urin sowie Myelom-definierender Endorganschäden unterschieden und sind in Tabelle 1 zusammengefasst (Rajkumar et al, 2014).

Die klassischen Endorganschäden durch das Multiple Myelom werden mit dem englischsprachigen Akronym CRAB umschrieben: C = erhöhtes Calcium im Serum (engl. elevated calcium), R = Niereninsuffizienz (engl. renal insufficiency), A = Anämie (engl. anemia), B = Knochenschädigung (engl. bone lesions). Beim Auftreten dieser Endorganschäden ist eine zeitnahe Behandlung des Multiplen Myeloms erforderlich, um fortschreitende Organschäden/-versagen zu vermeiden.

Seit 2014 wurden die Kriterien der Myelom-definierenden Endorganschädigung um sog. Biomarker der Myelom-Erkrankung erweitert. Hierbei handelt es sich um drei Kriterien:

1. Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark  $\geq 60\%$ ,
2. Ratio aus betroffener geteilt durch nicht-betroffene, freie Leichtkette im Serum  $>100$ ,

Mehr als eine Myelom-typische fokale Läsion in der MRT.

Diese Kriterien werden unter dem englischen Akronym SLiM zusammengefasst (engl. S = sixty percent plasma cell bone marrow infiltra-

	MGUS	SMM	MM
Monoklonales Protein	< 30 g/l (Serum) und < 500 g/24h (Urin)	$\geq 30$ g/l (Serum) und/oder $\geq 500$ g/24h (Urin)	detektierbar
	und/oder	und/oder	und
Knochenmarkinfiltration durch klonale Plasmazellen	< 10 %	10 – 60 %	$\geq 10\%$
	und	und	und
SLiM-CRAB Kriterien	nicht vorhanden	nicht vorhanden	vorhanden (min. 1 Kriterium)

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose und Behandlung des Multiplen Myeloms und seiner Vorstufen gemäß der IMWG-Kriterien nach (Rajkumar et al, 2014).

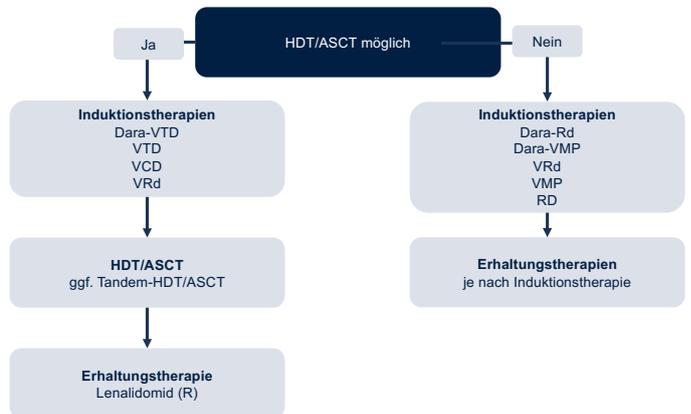


Abbildung 1: Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms  
ASCT = autologe Stammzelltransplantation; C = Carfilzomib; d/D = Dexamethason; Dara = Daratumumab; HDT = Hochdosis-Therapie; R = Lenalidomid; T = Thalidomid; V = Bortezomib.  
Nach Dimopoulos MA, et al. Ann Oncol. 2021;32(3):309–322.

tion, Li = light chain ratio  $>100$ , M = magnetic resonance imaging  $>1$  focal lesion).

Diese Biomarker der therapiepflichtigen Myelom-Erkrankung sind prädiktiv mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % oder mehr in zwei Jahren für das Auftreten der o.g. klassischen, oftmals irreversiblen und symptomatischen Endorganschäden im Sinne der CRAB-Kriterien. Sie erlauben somit die Behandlung der Myelom-Erkrankung vor dem Auftreten schwerwiegender, kompromittierender oder irreversibler Endorganschäden. Zusammenfassend ist somit die Behandlung des Multiplen Myeloms nach heutigem Verständnis beim Vorliegen mindestens eines der sog. SLiM-CRAB Kriterien indiziert.

Die Abschätzung der Prognose des therapiepflichtigen Multiplen Myeloms im Hinblick auf das progressions-freie Überleben und das Gesamtüberleben erfolgt seit 2022 nach der sog. zweiten Revision des International Staging System (R2-ISS) (D'Agostino et al, 2022). Hierbei werden die Tumormasse (anhand von beta-2-Mikroglobulin und Albumin), ungünstige zytogenetische Aberrationen sowie eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum berücksichtigt (Tabelle 2).

### Therapieoptionen

Die Behandlungsmöglichkeiten des Multiplen Myeloms haben sich in den letzten 20 Jahren erheblich verbessert und erlauben eine funktionelle Heilung mit dauerhafter Krankheitskontrolle bei einer wachsenden Anzahl an Patienten. Insbesondere die Entdeckung der Wirksamkeit von Thalidomid (ehemals bekannt als Contergan®), einem Immunmodulator, der Proteasominhibitoren, z. B. Bortezomib, und der monoklonalen Antikörper gegen auf Myelomzellen überexprimierte Antigene (u.a. gegen CD38, z. B. Daratumumab) haben die Prognose der Myelomerkrankung signifikant verbessert. Zusätzlich steht seit Mitte der 1980er Jahre die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation zur Verfügung. Seit Beginn der 2000er Jahre ist die Hochdosistherapie mit Melphalan (200mg/m<sup>2</sup>) beim Multiplen Myelom der etablierte Therapiestandard bei jüngeren Patienten. Inzwischen schließt dies erfreulicherweise fitte Patienten bis einschließlich 70 Jahre ein. Somit gliedert sich die Erstlinientherapie des neudiagnostizierten Multiplen Myeloms dichotom in die Behandlung mit oder ohne Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Die aktuellen Empfehlungen analog der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie (engl. European Hematology Association) zur Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms sind in Abbildung 1 zusammengefasst (Dimopoulos et al, 2021).

R2-ISS Stadium	Additive Punktzahl	Medianes Überleben
I	0	nicht erreicht
II	0,5 - 1	109 Monate
III	1,5 - 2,5	68 Monate
IV	3 - 5	38 Monate

Tabelle 2: Zweite Revision des International Staging System (R2-ISS) zur Abschätzung der Prognose des therapiepflichtigen Multiplen Myeloms nach (D'Agostino et al, 2022).

Punktwerte: ISS Stadium I = 0 Punkte; ISS Stadium II = 1 Punkt; ISS Stadium III = 1,5 Punkte; erhöhte Serum-LDH = 1 Punkt; Deletion 17p = 1 Punkt; Translokation t(4;14) = 1 Punkt; Zugewinn / Amplifikation 1q21 = 0,5 Punkte.

Die Therapie von Patienten, welche für eine Hochdosistherapie geeignet sind, wird in eine Induktionstherapiephase, Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation und Erhaltungstherapiephase unterteilt. Die Induktionstherapie ist eine intensive, zeitlich begrenzte Behandlung zur Reduktion der Tumormasse. Die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation ist eine konsolidierende Therapie, und die Erhaltungstherapie soll eine möglichst anhaltende Remission der Erkrankung bei geringer Toxizität ermöglichen.

Die Therapie der Patienten, welche nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation geeignet sind, wird in eine Induktionstherapie- und Erhaltungstherapiephase gegliedert. Überwiegend kommen hier in der Induktionstherapie Dreifachkombinationen zum Einsatz, welche die o.g. Substanzen beinhalten. Abhängig von der Wahl der Kombination der Induktionstherapie erfolgt eine Erhaltungstherapie mit einer Monosubstanz, z. B. Lenalidomid oder Daratumumab.

Unabhängig von der Frage nach einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation stellt die Wahl der Therapie bei Patienten mit MM eine besondere Herausforderung dar. Hier spielen patientenindividuelle Faktoren wie Symptome durch die Myelomerkrankung, Vorerkrankungen und Komedikation, Organfunktionen (z. B. Nieren-/Leberfunktion), Gebrechlichkeit, Lebensqualität und Patientenwünsche eine zentrale Rolle. Besonders hervorzuheben

ist, dass die Therapie des Multiplen Myeloms für fast alle Patienten dauerhaft erfolgt, weshalb das Vermeiden von Toxizität und die Lebensqualität neben dem Erhalt der Remission eine zentrale Rolle spielen.

### GMMG-HD7-Studie und therapeutischer Ausblick

Die Auswahl der Medikamente, Dauer und Intensität der Anwendung sind immer noch Gegenstand von Studien und werden laufend optimiert. In diesem Kontext konnte die aktuelle multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie HD7 der German-speaking Myeloma Multi-center Group (GMMG) zeigen, dass die Hinzunahme des monoklonalen CD38-Antikörpers Isatuximab zur etablierten Kombination mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd) zu einer erheblichen Steigerung des Therapieansprechens nach Abschluss der Induktionstherapie führt (Goldschmidt et al, 2022). Insgesamt wurden 660 Patienten, welche für eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation geeignet sind, in die Studie eingeschlossen. Die Hälfte der Patienten erhielt nach zufälliger Zuteilung entweder Isatuximab plus RVd oder RVd alleine (Abbildung 2). Die Behandlungsdauer war in beiden Therapiearmen mit 18 Wochen geplant (3 Zyklen von jeweils 42 Tagen).

Nach Abschluss der Induktionstherapie wurde mittels einer hochsensitiven Methode im Knochenmark gemessen, ob residuale Myelomzellen vorhanden sind (Messung der minimalen Resterkrankung, MRD). Mit diesem hochsensitiven Verfahren kann eine Tumorzelle in 100.000 Zellen gemessen werden. Mit der Kombination Isatuximab-RVd konnten bei 50 % der Patienten keine residuellen Tumorzellen mehr nachgewiesen werden (sog. MRD-Negativität). In dem Behandlungsarm mit RVd erreichten 36 % der Patienten eine MRD-Negativität. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen, welcher relevant für das progressions-freie Überleben ist, war hochsignifikant und der erste primäre Endpunkt der zweiteiligen Studie (Abbildung 2). Bemerkenswert ist, dass die Rate an Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüchen durch die Hinzunahme von Isatuximab nicht gesteigert wurde. Zwar traten häufiger höhergradige Leuko- und Neutropenien auf, dies führte jedoch nicht zu einer Steigerung der Rate an Infektionen (Abbildung 3).

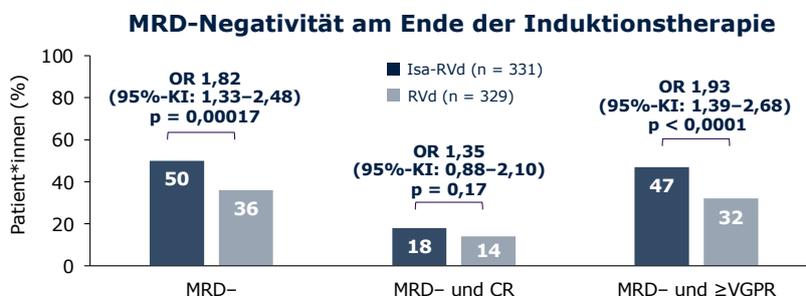
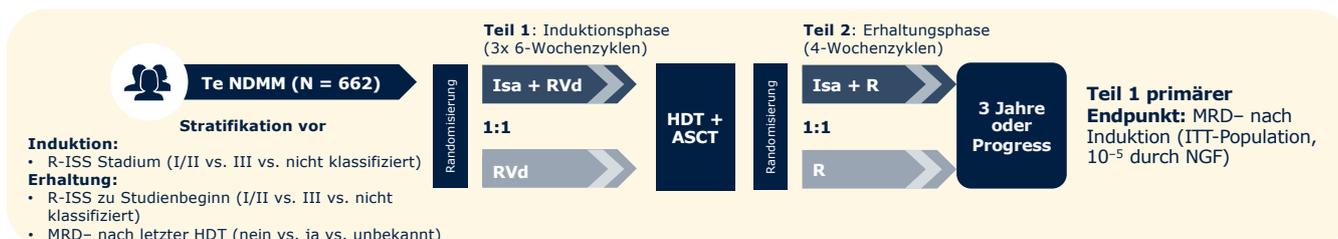


Abbildung 2: Studiendesign der GMMG-HD7 Studie und Therapieansprechen nach der Induktionstherapie, ASCT = autologe Stammzelltransplantation; CR = komplette Remission; d = Dexamethason; HDT = Hochdosis-Therapie; Isa = Isatuximab; ITT = intention-to-treat; KI = Konfidenzintervall; MRD = minimale Resterkrankung; MRD- = MRD-Negativität; NDMM = neu diagnostiziertes Multiples Myelom; NGF = Next-Generation-Flow; OR = Odds Ratio; p = p-Wert; PD = progressive Erkrankung; R = Lenalidomid; R-ISS = Revised International Staging System; Te = transplantations-geeignet; V = Bortezomib; VGPR = sehr gute partielle Remission. Nach Goldschmidt H und Mai EK, et al. Lancet Haematol 2022;9:e810-21.

Grad 3/4 UEs, n (%)	Isa-RVd (n = 330)	RVd (n = 328)
Alle UEs	208 (63)	199 (61)
Untersuchungen (SOC)	79 (24)	77 (23)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	85 (26)	55 (17)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	40 (12)	32 (10)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	33 (10)	27 (8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	27 (8)	30 (9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	12 (4)	26 (8)
Herzkrankungen (SOC)	13 (4)	5 (2)
<b>Spezifische hämatologische UEs</b>		
Leukozytopenie	27 (8)	13 (4)
Neutropenie	77 (23)	23 (7)
Lymphopenie	48 (15)	65 (20)
Anämie	13 (4)	20 (6)
Thrombozytopenie	21 (6)	15 (5)
<b>Spezifische nicht-hämatologische UEs</b>		
Periphere Neuropathie	22 (7)	25 (8)
Thromboembolische Ereignisse	8 (2)	4 (1)
Infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup>	3 (1)	-
<b>Alle SUEs</b>	<b>92 (28)</b>	<b>93 (28)</b>
<b>Abbruch der Behandlung aufgrund von UEs</b>	<b>7 (2)</b>	<b>8 (2)</b>

Abbildung 3: Nebenwirkungsprofil und Sicherheit während der Induktionstherapie in der GMMG-HD7 Studie  
*a* Infusionsbedingte Reaktionen Grad 2 oder höher im Isa-RVd-Arm waren *n* = 42 (12,7%). *d* = Dexamethason; *Isa* = Isatuximab; *R* = Lenalidomid; *SOC* = Organsystemklasse; *SUE* = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; *UE* = unerwünschtes Ereignis; *V* = Bortezomib.  
 Nach Goldschmidt H und Mai EK, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:e810–21.

Aufgrund der bisher unerreicht hohen Rate an MRD-Negativität und guter Verträglichkeit stellt die Therapie mit Isatuximab-RVd einen neuen Meilenstein in der Induktionstherapie beim Multiplen Myelom dar. Zusammen mit der CASSIOPEIA- (Moreau et al, 2019) und der GRIFFIN- (Voorhees et al, 2020) Studie konnte die GMMG-HD7-Studie somit die Hinzunahme eines monoklonalen CD38-Antikörpers in der Erstlinientherapie transplantationsfähiger Patienten etablieren.

Die GMMG-HD7-Studie läuft aktuell weiter und untersucht als zweiten primären Endpunkt randomisiert die Hinzunahme von Isatuximab zu Lenalidomid in der Erhaltungstherapie. Die Ergebnisse zu

den Überlebenszeiten im ersten Teil der Studie sowie die Ergebnisse des zweiten Teils der Studie werden in den nächsten Jahren national und international mit Hochspannung erwartet. Gleichzeitig hat die GMMG in Kooperation mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) eine weitere Studie mit der Kombination Isatuximab-RVd als Induktionstherapie aufgesetzt, die multi-zentrische, randomisierte Phase III GMMG-HD8/DSMM XIX-Studie. Hier wird die intravenöse mit der subkutanen Gabe von Isatuximab verglichen und ermöglicht somit einer großen Anzahl an neu-diagnostizierten Patienten den Zugang zu dieser hocheffektiven Wirkstoffkombination.

## Referenzen

D'Agostino, M., Cairns, D.A., Lahuerta, J.J., Wester, R., Bertsch, U., Waage, A., Zamagni, E., Mateos, M.-V., Dall'Olio, D., van de Donk, N.W.C.J., Jackson, G., Rocchi, S., Salwender, H., Bladé Creixent, J., van der Holt, B., Castellani, G., Bonello, F., Capra, A., Mai, E.K., Dürig, J., et al (2022) Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *Journal of Clinical Oncology*, JCO.21.02614.

Dimopoulos, M.A., Moreau, P., Terpos, E., Mateos, M.V., Zweegman, S., Cook, G., Delforge, M., Hájek, R., Schjesvold, F., Cavo, M., Goldschmidt, H., Facon, T., Einsele, H., Boccadoro, M., San-Miguel, J., Sonneveld, P., Mey, U., EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org, & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 32, 309–322.

Goldschmidt, H., Mai, E.K., Bertsch, U., Fenk, R., Nievergall, E., Tichy, D., Besemer, B., Dürig, J., Schroers, R., von Metzler, I., Hänel, M., Mann, C., Asemisen, A.M., Heilmeier, B., Weinhold, N., Huhn, S., Kriegsmann, K., Lutz, S.P., Holderried, T.A.W., Trautmann-Grill, K., et al (2022) Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 9, e810–e821.

Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., Belhadj, K., Benboubker, L., Béné, M.C., Broijl, A., Caillon, H., Caillot, D., Corre, J., Delforge, M., Dejoie, T., Doyen, C., Facon, T., Sonntag, C., Fontan, J., Garderet, L., Jie, K.-S., Karlin,

L., et al (2019) Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* (London, England), 394, 29–38.

Morgan, G.J., Walker, B.A. & Davies, F.E. (2012) The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*, 12, 335–348.

Palumbo, A. & Anderson, K. (2011) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 364, 1046–1060.

Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., Jagannath, S., et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15, e538–e548.

Rustad, E.H., Yellapantula, V., Leongamornlert, D., Bolli, N., Ledergor, G., Nadeu, F., Angelopoulos, N., Dawson, K.J., Mitchell, T.J., Osborne, R.J., Ziccheddu, B., Carniti, C., Montefusco, V., Corradini, P., Anderson, K.C., Moreau, P., Paemmanuil, E., Alexandrov, L.B., Puente, X.S., Campo, E., et al (2020) Timing the initiation of multiple myeloma. *Nature Communications*, 11, 1917.

Voorhees, P.M., Kaufman, J.L., Laubach, J., Sborov, D.W., Reeves, B., Rodriguez, C., Chari, A., Silbermann, R., Costa, L.J., Anderson, L.D., Nathwani, N., Shah, N., Efebera, Y.A., Holstein, S.A., Costello, C., Jakubowiak, A., Wildes, T.M., Orlovski, R.Z., Shain, K.H., Cowan, A.J., et al (2020) Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*, 136, 936–945.

## Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Elias K. Mai  
 Innere Medizin V und German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)  
 Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt  
 Ärztliche Leitung  
 Studienzentrum GMMG  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 672  
 69120 Heidelberg  
 www.klinikum.uni-heidelberg.de

■ Weitere Informationen:  
 German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)  
<https://gmmg.info/>

International Myeloma Working Group (IMWG)  
[www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)

European Hematology Association (EHA)  
<https://ehaweb.org>

# Medikamentöse Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration

Die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD) ist eine chronische Erkrankung der Netzhaut, die dauerhaft und regelmäßig behandelt werden muss. Dabei ist eine frühzeitige Diagnosestellung von besonderer therapeutischer Relevanz. Unbehandelt kann die Erkrankung zur Erblindung führen. Die intravitreale operative Medikamentenapplikation mit VEGF-Hemmern ist eine seit Jahren etablierte Therapieoption für betroffene Patienten.

## Einleitung

In der Netzhaut befindet sich die Makula, die Stelle des schärfsten Sehens. Bei der nAMD bilden sich neue, undichte Blutgefäße in der Netzhaut. Austretende Flüssigkeit kann die Makula beeinträchtigen und das zentrale Sehen negativ beeinflussen. Verantwortlich für das unkontrollierte Gefäßwachstum ist der körpereigene Botenstoff „Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)“, der im Auge in zu großen Mengen vorhanden ist. Um das Gefäßwachstum in der Netzhaut aufzuhalten, steht therapeutisch die sog. „intravitreale Medikamenteneingabe (IVOM)“ zur Verfügung. Das Medikament wird vom Augenarzt in das Auge injiziert. Ziel der dauerhaften und regelmäßigen Behandlung ist es, die Sehkraft zu erhalten und möglichst wieder zu verbessern.

Erste Anzeichen einer Makulaveränderung können eine akute oder schleichende Sehminderung sowie eine subjektive Sehstörung mit verzerrter Wahrnehmung der Umwelt (Metamorphopsien) sein. Bei schlechten Lichtverhältnissen kommt die Visusminderung vermehrt zum Tragen. Die Sehminderung nur eines Auges wird oftmals zu spät erkannt, da das bessere Auge die gesamte Sehleistung übernimmt. Aus diesem Grund ist es auch wichtig, die Augen immer einzeln zu untersuchen! Mit einer gründlichen augenärztlichen Diagnostik inklusive Sehtest und Augenhintergrunduntersuchung mit weit gestellter Pupille an der Spaltlampe, sind Veränderungen einer AMD frühzeitig zu

erkennen. Die Schichtdarstellung der Makula mit der optischen Kohärenztomographie (OCT, Abb. 1) ist diagnostisch von großer Bedeutung. Mit diesem bildgebenden Verfahren kann festgestellt werden, wieviel Flüssigkeit sich im Bereich der Netzhaut gesammelt hat. Diese Flüssigkeitsansammlungen führen zu den typischen Symptomen wie verschwommenes und verzerrtes Sehen. Weitere Untersuchungsmethoden z. B. mit einer Funduskamera mit Autofluoreszenz oder eine Fluoreszenzangiographie ermöglichen es, Veränderungen des Augenhintergrundes zu erkennen (Abb. 2), die bei der üblichen Untersuchung mit der Spaltlampe nicht visualisiert werden können. Die jeweiligen Ergebnisse sollten dem Patienten anschaulich auf einem Bildschirm neben der Untersuchungseinheit vorgestellt und erläutert werden.

## Prävalenz

Wesentlichster Risikofaktor für die nAMD ist das Alter. Die Prävalenz der AMD steigt aufgrund der alternden Bevölkerung sukzessive an. Eine Früherkennung der AMD ist daher von größter Relevanz. So können Raucher das Fortschreiten der Erkrankung durch Rauchkarenz positiv beeinflussen. Andere Faktoren wie z. B. genetische Komponenten spielen ebenfalls eine Rolle im Krankheitsgeschehen. Bedingt durch den demographischen Wandel ist insbesondere in Industrienationen mit einer weiteren Zunahme der Prävalenz zu rechnen.



Dr. med. Dr. med. univ.  
Florian N. Auerbach

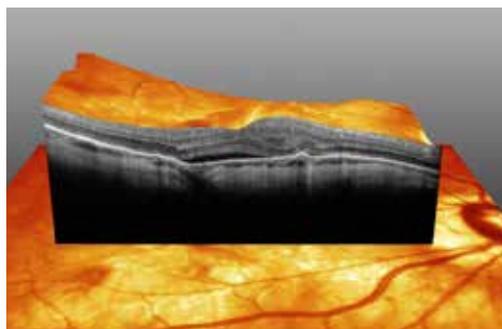


Abbildung 1: OCT-Bild eines Auges mit feuchter AMD



Abbildung 2: Fundus-Bild eines Auges mit feuchter AMD

## Individualisierte Therapiekonzepte

Bei einer nAMD kommt es zu einem unkontrollierten Gefäßwachstum in der Netzhaut. Verantwortlich ist der Wachstumsfaktor VEGF. Mithilfe einer Spritzentherapie kann dieser Wachstumsfaktor gehemmt werden. Weil das dabei verabreichte Medikament – der VEGF-Hemmer – nur für eine bestimmte Zeit wirkt, sind wiederholte intravitreale Injektionen notwendig. Dafür gibt es verschiedene individualisierte Therapiekonzepte:

### Reaktiv: Behandlung nach Bedarf

Bei dieser Form der individuellen Therapie werden Patienten bedarfsweise (pro re nata, kurz: PRN) behandelt, um auf Krankheitsaktivität zu reagieren. Dabei werden die Spritzen zunächst verabreicht, bis die Netzhaut „trocken“ ist. Im weiteren Verlauf wird das Fortschreiten der Erkrankung regelmäßig kontrolliert. Erst wenn es zum Wiederauftreten von Krankheitsaktivität kommt und die Makula wieder „feucht“ ist, wird erneut behandelt. Bei diesem Behandlungsschema sind separate Termine für Kontrolluntersuchungen und Behandlungen erforderlich. Zudem müssen Patienten bei Bedarf Behandlungstermine kurzfristig wahrnehmen.

### Proaktiv: Das Treat & Extend-Konzept

Das „Treat & Extend (T&E) – Konzept“ (Abb. 3) ist mittlerweile ein etablierter Ansatz bei der IVOM-Therapie von Netzhauterkrankungen. Die Behandlung wird dabei zunächst mit regelmäßigen Injektionen in festgelegten Intervallen begonnen. Danach kann das Intervall in Abhängigkeit von den funktionellen und/oder morphologischen Befunden an den individuellen Therapiebedarf des einzelnen Patienten angepasst werden. Ein Vorteil des T&E-Behandlungsregimes ist es, dass Kontrolle und Behandlung an einem Tag durchgeführt werden, damit entfallen für den meist älteren Patienten zusätzliche Kontrolltermine.

### Patientenmanagement

Ein ausführliches Gespräch über die Erkrankung und die Behandlungsdauer sollten in ruhiger Atmosphäre zwischen Arzt und Patient vor Beginn der Therapieeinleitung stattfinden. Eine feuchte AMD



kann in der Regel nicht geheilt werden und unbehandelt zur Erblindung führen. Somit ist eine langfristige Therapie notwendig, die in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt wird. Ob reaktiv oder proaktiv: Erfolgreich ist eine Behandlung nur, wenn Betroffene den für sie individuell erstellten Behandlungsplan einhalten und ihre Kontroll- und Sprizentermine beim Augenarzt zuverlässig wahrnehmen. Eine gute Therapietreue (Adhärenz) sowie ein offenes Verhältnis zwischen Arzt und Patient helfen Betroffenen dabei, aktiv an der Behandlung mitzuwirken, um den bestmöglichen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Hierbei ist es auch wichtig, die vereinbarten Behandlungstermine von beiden Seiten einzuhalten, um dem Patienten unnötige Wartezeiten zu ersparen.

Ein früher Start und die konsequente Fortführung der IVOM-Behandlung können einen erheblichen Einfluss auf den Erhalt des Visus und damit die Lebensqualität von nAMD-Patienten haben. So können Betroffene bei einer konsequenten Therapie z. B. mit dem VEGF-Hemmer Aflibercept auf lange Sicht von einem hohen Sehschärfengewinn, verlängerten Injektionsintervallen und einer geringen Therapielast profitieren.

### Wirkmechanismus von VEGF-Hemmern

Therapietreue ist die goldene Regel für Patienten mit feuchter AMD. Denn nur wer regelmäßig seine Spritzen- und Arzttermine wahrnimmt, kann seine Sehkraft erhalten oder im Idealfall sogar verbessern. Bei der IVOM-Therapie wird ein sogenannter VEGF-Hemmer ins Auge injiziert. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) ist ein körpereigener

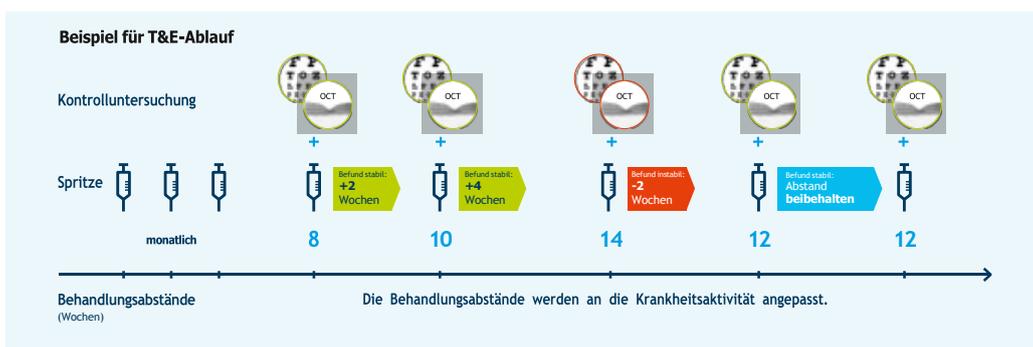


Abbildung 3: Das Treat & Extend-Konzept erlaubt eine individuelle Gestaltung der Therapie sowie eine bessere Planbarkeit der Termine.



nAMD-Patienten untersuchte in u. a. 8 deutschen Zentren zwei verschiedene Treat & Extend-Ansätze (T&E nach der Randomisierung vs. Start T&E im zweiten Behandlungsjahr) über 2 Jahre. In der Post-Hoc-Analyse der ARIES-Studie wurden die beiden Behandlungsarme (T&E-Frühstarter und T&E-Spätstarter) kombiniert (Abb. 4).

- Schneller und anhaltender Visusgewinn über 2 Jahre (Baseline bis Woche 104)
- + 7,9 Buchstaben (Spätstarter) bzw. + 4,3 Buchstaben (Frühstarter)
- Primärer Endpunkt (Woche 16 – 104): – 0,4 Buchstaben (Spätstarter) bzw. – 2,1 Buchstaben (Frühstarter)
- Verlängerte Injektionsintervalle bei fast der Hälfte der Patienten
- 51,9 % (Spätstarter) bzw. 47,2 % (Frühstarter) mit  $\geq 12$ -Wochen-Intervallen in Woche 104
- Geringe Therapielast: Deutlich weniger Injektionen im 2. Jahr

### Fazit

Die negativen Auswirkungen der nAMD auf die Lebensqualität betroffener Patienten können ernsthaft und folgenreich sein. Für den Patienten steht bei der Behandlung der Visus im Vordergrund. Die nAMD ist eine chronische Erkrankung und bedarf einer langfristigen Therapie und Adhärenz, hierüber muss der Patient aufgeklärt werden. Eine Vorstellung beim Augenarzt inklusive einer ausführlichen Untersuchung des Augenhintergrundes sollte bei einer Sehschärfenminderung sofort erfolgen, um eine notwendige, frühzeitige Therapie einzuleiten. Individuelle Behandlungsschemata wie Treat & Extend können helfen, die Behandlungslast zu reduzieren. Mit Aflibercept Treat & Extend konnten sowohl in randomisierten, kontrollierten Studien als auch in Real World stabile Visusgewinne erreicht werden. Zudem konnte ein großer Teil der Patienten von verlängerten Behandlungsintervallen profitieren.

Literatur beim Verfasser

Botenstoff, der unter anderem für die Bildung neuer Blutgefäße verantwortlich ist. Bei Patienten mit einer feuchten AMD ist dieser Wachstumsfaktor erhöht. Dies führt zu krankhaftem Gefäßwachstum und unerwünschten Flüssigkeitsansammlungen im Auge. Anti-VEGF hemmen den Wachstumsfaktor, sodass er nicht mehr an seinen spezifischen Rezeptor binden kann. Wird die Weiterleitung blockiert, wachsen die Gefäße nicht weiter und vorhandene Ödeme trocknen aus. VEGF-Hemmer werden direkt in den Glaskörper des Auges eingebracht, um hohe Wirkstoffkonzentrationen unmittelbar an den Ort der Krankheitsaktivität zu bringen. Da es sich bei der feuchten AMD um eine chronische Erkrankung handelt und die Wirkung des VEGF-Hemmers infolge natürlicher Abbauprozesse nachlässt, sind wiederholte Injektionen notwendig.

### Ergebnisse der ARIES-Studie

Aflibercept ist ein innovatives Rezeptor-Fusionsprotein, das speziell für die Anwendung am Auge entwickelt wurde und zur Behandlung von Patienten mit retinalen Erkrankungen eingesetzt wird. Durch die Hemmung verschiedener Wachstumsfaktoren unterdrückt Aflibercept die krankhafte Neubildung von Gefäßen effektiv. Das wurde u.a. in der ARIES-Studie gezeigt. Die interventionelle, randomisierte, multizentrische, offene, aktiv-kontrollierte Phase-IV/IIIb-Studie mit 287 therapienaiven

### Informationen

■ Dr. med. Dr. med. univ.  
 Florian N. Auerbach, FEBO, MHBA  
 Augenärztliche Privatpraxis  
 Dr. Auerbach  
 Stresemannstraße 19  
 68165 Mannheim  
 Tel.: 0621-78897666  
 www.augenarzt-auerbach.de



Weitere Informationen zur nAMD und Therapie: [www.visusvital.de](http://www.visusvital.de)

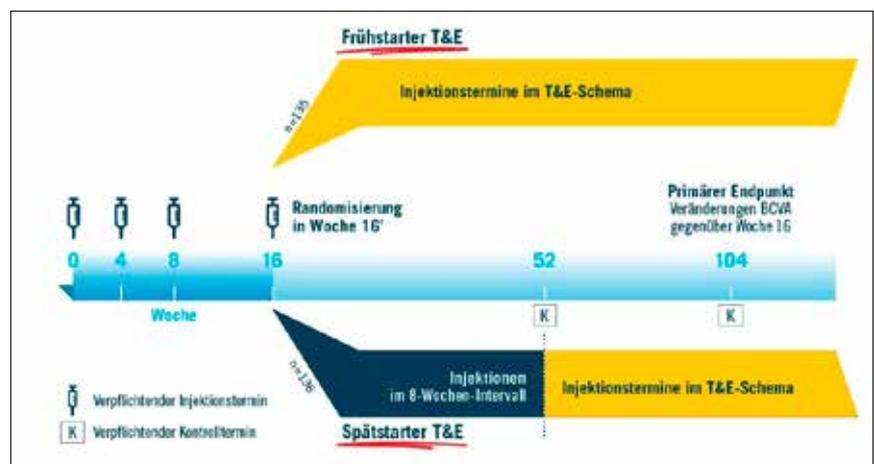


Abbildung 4:  
 Post-Hoc-  
 Analyse der  
 ARIES-Studie

# Inkontinenz des Mannes

## Implantat-gestützte operative Verfahren

Nicht selten sind Prostataoperationen – insbesondere die radikale Prostatektomie – mit postoperativen Beeinträchtigungen wie Inkontinenz und Impotenz assoziiert. Einerseits wird die Lebenszeit betroffener Patienten durch die chirurgische Behandlung eines potentiell tödlichen Krebsleidens verlängert, andererseits kann in Folge die Lebensqualität massiv eingeschränkt sein.

### Einführung

Bei Erkrankungen der Prostata ist der sogenannte „PSA-Wert“ in der Regel erhöht. Das Prostataspezifische Antigen (PSA) kann durch eine einfache Blutuntersuchung bestimmt werden und wird zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Ab einem Wert von 4 ng/ml wird häufig eine Biopsie der Prostata empfohlen. Vielfach wird heute eine Kernspinnuntersuchung (MRT) der Prostata vorgezogen.

Findet man ein Prostatakarzinom, wird entschieden, ob man den Tumor im Sinne einer „active surveillance“ überwacht oder ob das Karzinom behandelt werden muss.

Bei Therapiebedarf werden operative und strahlentherapeutische Methoden angewendet. Beide Therapieoptionen können Inkontinenz und Impotenz als mögliche Nebenwirkung zur Folge haben.

Die Inkontinenz entsteht überwiegend durch den operativ bedingten teilweisen Verlust der Harnröhre, die in der Prostata verläuft. Nach Entfernung der Prostata werden der Harnröhrenstumpf und der Blasen Hals durch eine Anastomosennaht zusammengeführt. Dabei kann es vorkommen, dass die bulbäre Harnröhre tiefer in den Beckenboden absinkt, wodurch der Sphinkterapparat nicht mehr richtig „zugreifen“ kann. Es kann auch vorkommen, dass ein Teil des Schließmuskelapparates mit entfernt wird, weil er an großen Prostateae flächenhaft adhären ist.

Eine behandlungsbedürftige Inkontinenz kommt in bis zu 10 % der Operierten vor; der prozentuale Anteil für eine Impotenz liegt noch deutlich darüber.

Wird der gesamte 24 Stunden-Urin unkontrolliert verloren, benötigt der Patient 5 bis 10 große Vorlagen oder Windeln pro Tag. Nur ein geringer Teil der dringend erforderlichen Versorgung geht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse. Viele Patienten müssen ihre Vorlagen selbst finanzieren. Weiterhin sollte in diesem Zusammenhang auch auf die erhebliche Umweltbelastung durch zusätzliche Müllberge aus häufig nicht abbaubaren Materialien hingewiesen werden.

Daher müssen diesen Patienten medizinische Maßnahmen angeboten werden, die den Zustand der Inkontinenz beherrschen oder erheblich verbessern können.

### Diagnostik

Zunächst müssen geeignete diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, um jedem Patienten die individuell am besten angepasste Behandlungsempfehlung geben zu können. In der Anamnese wird z. B. erfragt, wann die Inkontinenz aufgetreten ist, welche Operationen erfolgt sind und wie stark sich das Ausmaß der Inkontinenz präsentiert.

Zur Objektivierung werden standardisierte Fragebögen genutzt wie beispielsweise der International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF), der vom Patienten ausgefüllt werden sollte. Weiterhin geben Miktionsprotokolle sehr wertvolle Auskünfte über das Trink- und Miktionsverhalten bzw. die unwillkürlichen Urinverluste im Tagesablauf.

Weiterhin ist die genaue Beschreibung aller Maßnahmen, die bereits erfolgt sind, von großer Relevanz für die anschließende Beurteilung einer geeigneten individuellen Therapie.

Gab es nach einer Prostataoperation eine Anschlussheilbehandlung (AHB) unter physiotherapeutischer Anleitung zu Beckenbodenstärkenden Übungen? Sind physikalische Maßnahmen wie Elektrotherapie oder Biofeedback angewendet worden? Und ganz wichtig ist natürlich noch die Frage, ob und wenn ja, inwieweit diese Maßnahmen gewirkt haben.

Im nächsten Schritt wird eine Urinuntersuchung vorgenommen, um eine bakterielle Besiedlung mit pathogenen Keimen auszuschließen, die – wenn vorhanden – mit Antibiotika behandelt werden muss, bevor weitere invasive Untersuchungen vorgenommen werden können.

Die obligate Ultraschalluntersuchung der Blase zeigt den Füllungszustand und die Form und Kontur der Wand. Hier können Muskelhypertrophie und Divertikel richtungsweisende Befunde für das Vorliegen einer subvesikalen Obstruktion sein.

Nach angeordneter Miktionsuntersuchung wird untersucht, ob die Blase sich vollständig geleert hat oder ob ein sogenannter „Restharn“ zu erkennen ist.

Eine Schlüsseluntersuchung stellt der transrektale Ultraschall (TRUS) dar. Die Sonde wird so positioniert, dass der Blasen Hals zu sehen ist. Bei inkontinenten Männern nach radikaler Prostatektomie



Dr. med. Tobias Pottek



Abbildung 1: Künstlicher Schließmuskel Zephyr ZSI 375

steht er oftmals weit offen und kann durch Beckenbodenkontraktionen des Patienten mehr oder weniger geschlossen werden.

Zusätzlich kann der behandelnde Arzt mit seinem Finger das Perineum des Patienten in Richtung des Kopfes elevieren. In einem gewissen Anteil der Patienten kommt es dabei zum Verschluss des Blasenhalses und der dann hier liegenden Sphinkterebene. Bei anderen Patienten ändert sich der Blasenhalshals nicht, weil das Gewebe unbeweglich ist, bei einigen Patienten springt der Blasenhalshals sogar noch weiter auf. Daraus ergibt sich ein wichtiger Hinweis für die anschließend zu planende Therapie.

Die Urethrozystoskopie ermöglicht dem Untersucher ein direktes optisches Bild von der Blase, ihrer Wandstruktur und der Schleimhaut sowie der Anatomie des unteren Harntraktes. Dabei können u.a. Harnröhrenengungen, narbige Veränderungen am voroperierten Blasenhalshals und die Struktur und Stellung der Sphinkterebene beurteilt werden.

Steht bei einem inkontinenten Mann die Sphinkterebene offen, kann die digitale perineale Elevation dazu verhelfen, die Mobilität der Anatomie und die Koaptationsfähigkeit zu bewerten.

Zu den erforderlichen urodynamischen Untersuchungen gehört die Uroflowmetrie, mit der der zeitliche Ablauf der Blasenentleerung gemessen und dargestellt werden kann und die Zystometrie, bei der mehrere Messkanäle appliziert werden, die den Druck in der Blase, den Druck im Rektum und die elektrische Aktivität des Beckenbodens messen und grafisch darstellen. Dabei wird die Blase computergestützt gefüllt, die jeweiligen Druckverhältnisse werden konstant von Sensoren abgeleitet. Der Patient teilt seine Sensationen wie z. B. erster Harndrang, starker Harndrang oder imperativer Harndrang mit. Am Ende kommt es idealerweise zur Blasenentleerung, deren Verlauf wiederum per Uroflowmetrie aufgezeichnet wird.

Bildgebende Untersuchungen wie Retrograde Urethrografie (RUC) und Miktionszystografie (MCU) können bei Bedarf eingesetzt werden, sind aber nicht immer erforderlich.

### Therapeutischen Konsequenzen

Wie häufig in der Medizin wird auch die Behandlung der männlichen Inkontinenz von konservativen zu operativen Maßnahmen eskalieren. Es gibt inzwischen Hinweise, dass Männer, die schon vor ihrer geplanten Prostataoperation gezielte Beckenbodenkräftigungen durch geeignete Übungsprogramme und auch perkutane Elektrostimulationen durchführen, nach der Operation kontinenter sind als Ungeübte. Ziel von Physiotherapie und physikalischen Maßnahmen ist es, den Beckenboden so weit zu stärken, dass die anatomischen Umstellungen, die durch die Entfernung der Prostata eintreten, aktiv kompensiert werden können. Dies ist ein komplizierter und langwieriger Prozess, der bis zu einem Jahr nach der Operation andauern kann.

Eine gezielte medikamentöse Behandlung durch resistenzgerechte Antibiotika kann bei Harn-

wegsinfekten sinnvoll sein. Andere Medikamente können eingesetzt werden, um den gegebenenfalls erhöhten Blasendruck zu senken und um den Schließmuskelapparat zu entlasten. Hierzu werden Cholinesterasehemmer eingesetzt. In Einzelfällen kann dem Patienten auch die Injektion von Botulinumtoxin in den Blasenmuskel vorgeschlagen werden. Wenn ein Jahr vergangen ist und die konservativen Maßnahmen nicht zum gewünschten Grad der Kontinenz geführt haben, werden Operationen diskutiert und in Betracht gezogen.

### Operative Optionen

Es gibt verschiedene Implantat-gestützte operative Optionen zur Behandlung der männlichen Inkontinenz, die auf dem Weg durch Perineum und Skrotum zur Anwendung gebracht werden, denen jedoch verschiedene Grundideen zugrunde liegen.

#### Korrigierende Implantate

Bei dieser Gruppe von Implantaten handelt es sich durchweg um Bänder aus Kunststoffen wie Polypropylen (PP) oder Polyvinylidendifluorid (PVDF), die durch einen perinealen Zugang um die bulbäre Harnröhre platziert und durch die Foramina obturatoria des Beckenknochens ausgeleitet werden. Der Bulbus wird mit dem Band fixiert und dann in die Beckenebene zurückgezogen, so dass der Verschlussapparat wieder um die dislozierte Harnröhre greifen kann. Grundsätzliche Voraussetzung ist, dass in der präoperativen TRUS und der Zystoskopie festgestellt wurde, dass die Harnröhre für diese Reposition mobil genug ist, und dass sich bei dieser Reposition eine Koaptation der Sphinkterebene ergibt. Die meisten der geeigneten Patienten haben eine geringgradige bis moderate Inkontinenz. Schwierigkeiten ergeben sich aus Narbenfeldern, wie sie nach Bestrahlung und nach operativen Vorbehandlungen in diesem Bereich bestehen können. Die publizierten Ergebnisse sind recht heterogen.



## Komprimierende Implantate

Hierbei handelt es sich um eine technisch recht inhomogene Gruppe an Medizinprodukten. Komprimierende Implantate werden teils weiter proximal, teils auch weiter distal eingebracht als die korrigierenden Implantate und haben zumeist neben Fixationsarmen zusätzlich adustierbare Ballons oder Kissen aus Silikon. Der operative Zugangsweg ist auch perineal und skrotal, je nach Produkt. Meistens kommt es durch die Adjustierung zu einer mehr oder weniger nachweisbaren Kompression der Harnröhre. Vorteil gegenüber den korrigierenden Implantaten ist die Möglichkeit der Adjustierung. Nicht selten kommt es im Laufe der Zeit durch verschiedene Faktoren zu einer Veränderung der Anatomie z. B. durch Bindegewebsalterung und -atrophie, der in diesen Fällen durch Nachfüllen von Flüssigkeit in die Kissen oder Ballons nachgeholfen werden kann.

## Kontrollierende Implantate

Kontrollierende Implantate bestehen jeweils aus einem Hohlkörper aus Silikon, der um die Harnröhre platziert wird, einer Pumpe und einem Reservoir. Ein Mechanismus steuert die Druckübertragung auf die Manschette, die die Harnröhre durch äußeren Druck verschließt. Eine Pumpe, die ins Skrotum implantiert wird, ermöglicht den Patienten durch Bedienung mit den Fingern die Manschette zu öffnen, so dass der Urin aus der Blase abfließen kann. Nach etwa 1,5 bis 2 Minuten schließt sich die Manschette automatisch, so dass die Blase wieder den Urin, der von den Nieren über die Harnleiter abgeliefert wird, erneut bis zum Erreichen ihrer Kapazität speichern kann.

## AMS800

Der Prototyp dieses Implantates wurde vor 50 Jahren von Bradley, Scott und Tim in den Markt eingeführt und bis zu dem heute noch verfügbaren Modell mehrfach modifiziert und weiterentwickelt. Die Manschette ist in verschiedenen Größen verfügbar, die intraoperativ ausgemessen und angepasst werden. Die Pumpe wird im Skrotum implantiert, je nach Händigkeit des Patienten nach links oder nach rechts. Der druckregulierende Ballon wird in den Bauchraum platziert. Der Druck ist durch die Produktion vorgegeben und kann in verschiedenen Höhen ausgewählt werden. Der am häufigsten implantierte Ballon hat einen Druck von 61 bis 70 cm H<sub>2</sub>O bei 22 ml Befüllung mit physiologischer Kochsalzlösung. Im implantierten Zustand kommen der intraabdominelle Druck und die Druckdifferenz aus dem Höhenunterschied zwischen Ballon und Manschette dazu. Ist das System implantiert, lassen sich die Druckverhältnisse nicht mehr ändern. Wenn sich die anatomischen Verhältnisse beim Patienten ändern, beispielsweise durch eine Atrophie der Harnröhre in der Manschette

oder durch Narbenbildungen, wird sich die Urinverlustmenge wieder steigern. Hier abzuhelpen, muss dann eine Anpassung des Systems durch eine weitere Operation erfolgen. Eine postoperative Adjustierung ist nicht möglich. Bei schwierigen Verhältnissen wie beispielsweise nach Bestrahlung oder Voroperationen an der Harnröhre können auch zwei Manschetten nebeneinander implantiert werden.

## Zephyr 375

Der Zephyr ZSI 375 (Abb.1) wird seit 2010 in größerer Stückzahl implantiert. Er besteht aus nur zwei Komponenten, die durch einen Zugang in das Skrotum implantiert werden können. Es gibt eine Manschette, die mit einem Gürtelsystem dem Umfang der Harnröhre angepasst wird und ein Pumpen-/Tankssystem, das sowohl die Drucksteuerung für den Harnröhrenverschluss wie auch für die Öffnung zur Miktion enthält. Seit der Einführung wurde das Gerät mehrfach optimiert und verfeinert. Das heute verfügbare Implantat ist komplett konnektiert und bereits ab Werk mit physiologischer Kochsalzlösung befüllt, so dass hier durch Wegfall von Arbeitsschritten die OP-Zeiten deutlich verkürzt werden konnten. Beide Kammern sind durch selbstversiegelnde Silikonports durch perkutane Punktion mit speziellen Portkanülen erreichbar, so dass die Druckverhältnisse durch Anpassung der Volumina geändert und an die spezifische Situation des Patienten auch noch lange nach der Implantation adjustiert werden können (Abb.2).

## Victo

Victo ist dem AMS 800 sehr ähnlich, allerdings ist er vorkonnektiert und hat einen punktierbaren Port an der Pumpe, so dass die Druckverhältnisse im System nach der Implantation noch verändert und somit angepasst werden können.

## Zusammenfassung

Da die Anzahl der durch Früherkennung identifizierten und operativ behandelten Prostatakarzinom-Patienten weiterhin kontinuierlich ansteigt, ergeben sich gleichsinnige Steigerungen in der Anzahl der behandlungsbedürftigen Männer mit einer die Lebensqualität extrem belastenden Harninkontinenz. Mit den derzeit auf dem Markt verfügbaren Implantaten kann fast jedem Mann eine individuell angepasste und optimierte Problemlösung angeboten werden. Von entscheidender Bedeutung ist die subtile Diagnostik sowie die individuelle Beratung und Produktauswahl. Betroffene Patienten sollten sich unbedingt an einen erfahrenen Spezialisten mit besonderer Expertise wenden.

Alle Verfahren gehen bei richtiger Anwendung und Auswahl mit einer hohen Patientenzufriedenheit einher.



Abbildung 2: Druckmessung zur Anpassung des Implantates

## Informationen

■ Dr. med. Tobias Pottke  
Chefarzt für Rekonstruktive Urologie  
und Geschlechtsinkongruenz  
Vivantes Klinikum Am Urban  
Dieffenbachstr. 1  
10967 Berlin  
www.vivantes.de

Urologische Privatpraxis  
am Hackeschen Markt  
Dircksenstr. 47  
10178 Berlin

■ Weitere Informationen:  
ZSI GmbH  
Andreas Frahm  
Am Heerd 104  
40549 Düsseldorf  
andreas.frahm@zsimplants.ch

# Post-COVID- und Post-Vac-Syndrom

## Apherese-Studie

Die COVID-19-Pandemie hat das Leben vieler Menschen grundlegend verändert. Dabei spielen die direkten, gelegentlich tödlichen, Wirkungen der Virusinfektion mit SARS-CoV-2 eine Rolle, aber auch Folgeerkrankungen, die als Post-COVID-Syndrom Wochen und Monate, bei einigen Patienten sogar Jahre anhalten können. Besonderes Augenmerk haben zuletzt Beschwerden bekommen, die im Anschluss an Impfungen (Post-Vac) aufgetreten sind und gelegentlich Post-COVID-Symptomen ähneln können. Erfreulicherweise ist inzwischen eine umfassende wissenschaftliche Forschung hinsichtlich Entstehung, Diagnostik und Behandlung dieser Folgeschäden angelaufen.



### Einleitung

Fast alle medizinischen Fachorganisationen haben sich inzwischen nicht nur mit den Akut-Symptomen der COVID-19-Erkrankung beschäftigt (den Beschwerden in den ersten vier Wochen nach Krankheitsausbruch), sondern auch mit Folgeschäden, die das SARS2-Virus direkt oder indirekt im menschlichen Körper auslöst. Wenn solche Beschwerden mehr als 12 Wochen anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärbar sind, dann wird auch nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von Post-COVID-19 gesprochen. Eine Schwierigkeit in der Zuordnung der Krankheitsbilder ist allerdings die Vielgestaltigkeit der Symptome. So führt die WHO mehr als 25 Krankheitszeichen auf, die nach durchgemachter Virusinfektion als Teil eines Post-COVID-Syndroms bezeichnet werden können. Hierzu gehören vor allem eine starke Erschöpfung (Fatigue), Kurzatmigkeit und Gedächtnisstörungen, aber auch Kopfschmerzen, anhaltender Husten, Haarausfall, Geschmacks- und Geruchsstörungen, Angst, depressive Verstimmungen, Verdauungsstörungen, Schwitzen, Gewichtsverlust, Schlafstörungen oder Herzrasen. In den neurologischen Post-COVID-Spezialambulanzen, die sich inzwischen an vielen Neurologie-Abteilungen der Universitätskliniken gebildet haben, stehen vor allem die Gedächtnisstörungen und Fatigue im Vordergrund, aber auch Kopf- und Muskelschmerzen lassen viele Betroffene nach Hilfe suchen. Besonders häufig sind jüngere Menschen betroffen, dabei Frauen deutlich häufiger als Männer, vor allem dann, wenn die akute Coronavirus-Infektion bereits mit neurologischen Beschwerden einherging (z. B. Schwindel und Muskelschmerzen) und wenn die Betroffenen schon früher neurologische oder psychiatrische Erkrankungen hatten.

### Demenzrisiko – aktuelle Studienergebnisse

Eine eindrucksvolle Zahl von Studien hat die Häufigkeit von Gedächtnisstörungen inzwischen recht genau erfasst. So zeigt beispielsweise eine große Meta-Analyse (Crivelli et al., *Alz Dement* 2022), dass die SARS2-Infektion zu einem Abfall um einen Punkt in der sehr verbreiteten Screening-Untersuchung „MoCA (Montreal Cognitive Assessment)“ führt. Ein Punkt auf dieser in Demenzsprechstunden weltweit eingesetzten Skala entspricht ungefähr dem Gedächtnisverlust von 8 Jahren normalen Alterns. Noch eindrucksvoller sind die Ergebnisse der US-amerikanischen Datenbank zum Gesundheitszustand von Militär-Veteranen, die detaillierte Datensätze von mehreren Millionen Menschen enthält (Xu et al., *Nat Med* 2022). In der Gruppe der COVID-19-Betroffenen kam es nach 12 Monaten zu ungefähr 10 zusätzlichen Demenzzfällen auf 1000 Untersuchte verglichen mit Menschen ohne Corona-Infektion, das entspricht einem ungefähr 1,7-fach erhöhten Risiko. Auch bei Schlaganfällen und psychischen Erkrankungen war das Risiko etwa 1,5-fach erhöht. Während das Risiko dieser letztgenannten Erkrankungen wenige Monate nach COVID-19 wieder abnimmt, bleibt das Demenzrisiko hingegen auch nach 2 Jahren noch erhöht. Vorsichtige Hochrechnungen der Zahlen auf die Verhältnisse in Deutschland gehen davon aus, dass wir hierzulande mit mehr als 100.000 zusätzlichen Demenz-Patienten pro Jahr rechnen müssen. Diese Befürchtung wird auch durch eine hochrangige Studie der „UK Biobank“ gestützt (Douaud et al., *Nature* 2022). In dieser Untersuchung führen Kollegen aus England schon seit längerem jährliche MRT-Untersuchungen des Gehirns durch, um Rückschlüsse auf altersbedingte Hirnveränderungen zu gewinnen. Während der Routine-Untersuchungen kam es bei ca. 400 Studienteilnehmern zu einer



Univ.-Prof. Dr. med.  
Harald Prüb

COVID-19-Erkrankung, während eine ähnlich hohe Zahl nicht infiziert war. Bei den Virus-erkrankten Probanden kam es in der Folge zu einem hochsignifikanten Verlust von Hirngewebe in wichtigen Gedächtnisarealen, was als eine direkte Folge von COVID-19 anzusehen ist.

### Pathophysiologische Hintergründe und Hypothesen

Leider sind die genauen Ursachen von Post-COVID noch nicht aufgeklärt. Wahrscheinlich gibt es sogar eine ganze Reihe von Faktoren, die in der Auseinandersetzung mit dem Virus Folgeschäden begünstigen. Gängige Hypothesen sehen in inflammatorischen Prozessen des gesamten Körpers – und bei einigen Patienten auch des Gehirns – eine zentrale Ursache. Auch wenn das Virus schnell wieder eliminiert wird, bleibt das Immunsystem aktiv und reagiert gewissermaßen über, indem es noch immer Entzündungsbotsstoffe freisetzt und Immunzellen aktiviert. Andere Hinweise sprechen dafür, dass das Gerinnungssystem in Mitleidenschaft gezogen wird. So lassen sich beispielsweise auch lange nach der Akutinfektion bei einigen Patienten Veränderungen der Mikrozirkulation und der Gefäßinnenwände nachweisen, die von der Lunge über die Haut bis zum Gehirn reichen können. Nicht zuletzt scheint es im Rahmen der Virusabwehr zur Bildung bestimmter Autoantikörper zu kommen. Dabei handelt es sich um Antikörper, die eigentlich zur Abwehr von Viren bestimmt sind, von denen einige aber nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip auch an körpereigene Strukturen andocken können. Wir konnten beispielsweise zeigen, dass bei schwerkranken COVID-19-Patienten mit anhaltenden neurologischen Beschwerden regelmäßig solche Autoantikörper im Liquor nachweisbar sind (Franke et al. 2020, BBI). Laufende experimentelle Arbeiten, bei denen menschliche Autoantikörper von COVID-19-Patienten gereinigt und im Tierversuch in Mäu-

se übertragen werden (Abb. 1 A-D), deuten darauf hin, dass diese Autoantikörper tatsächlich zur Entstehung von neurologischen Symptomen nach der Coronainfektion beitragen können.

### Therapieoption extrakorporale Blutwäsche

Ganz aktuelle Arbeiten konnten nun nachweisen, dass solche Autoantikörper auch bei Post-COVID-19 auftreten. Damit eröffnet sich für eine Gruppe von Betroffenen möglicherweise ein völlig neuer Behandlungsansatz, indem diese Autoantikörper mittels Blutwäschen aus dem Kreislauf entfernt werden. Prinzipiell stehen zwei Verfahren der extrakorporalen Blutwäsche zur Entfernung der Antikörper zur Verfügung, die als effizient und sicher gelten. Der Patient erhält dazu einen venösen Katheter, häufig in eine große Halsvene, über den er im zweitägigen Abstand für mehrere Stunden an ein Apheresegerät angeschlossen wird. Dabei werden die festen Bestandteile des Blutes (z. B. rote Blutkörperchen oder Immunzellen) von den flüssigen Bestandteilen (Blutplasma) getrennt. Die Plasmapherese entfernt dann das Plasma mit den Antikörpern und vielen weiteren Eiweißstoffen. Das entzogene Volumen wird durch Albumin-Lösungen oder humanes Frischplasma ersetzt. Die Immunadsorption ist selektiver und entfernt die Antikörper durch Bindung an eine Adsorbersäule, das restliche Plasma kann in den Körper zurückgegeben werden. Beide Verfahren der therapeutischen Apherese sind lange etabliert und kommen bei unterschiedlichen neurologischen Autoimmunerkrankheiten routinemäßig zum Einsatz (z. B. Guillain-Barré-Syndrom oder Myasthenia gravis). Aktuell läuft eine Studie an, die klären soll, ob die Immunadsorption zur Absenkung von anti-neuronalen Autoantikörpern bei solchen Post-COVID-19-Patienten geeignet ist, die vorrangig über schwere Erschöpfungssymptome klagen (Abb.2). Neben Gedächtnisstörungen ist Fatigue eine Hauptbeschwerde in der neurologischen

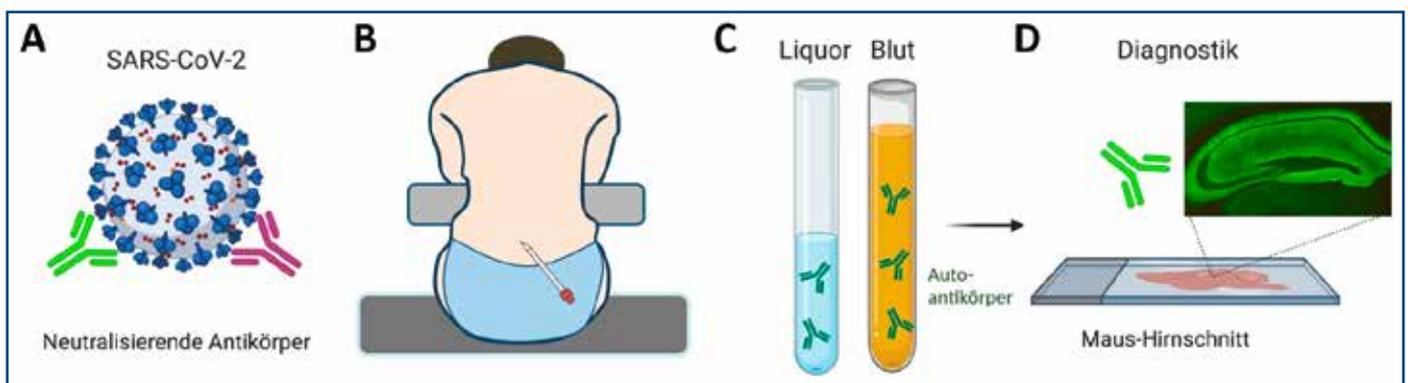


Abbildung 1: Antikörper-Testung bei Post-COVID-19-Patienten

Im Rahmen der Infektion mit Corona-Viren kommt es zur Bildung schützender Antikörper (A). Ein kleiner Teil dieser Antikörper scheint sich aber gegen den eigenen Körper richten zu können (sog. ‚molekulares Mimikry‘). Um die Häufigkeit solcher anti-neuronalen Autoantikörper und ihren Einfluss auf neurologische Post-COVID-19-Beschwerden besser zu verstehen, suchen wir in der Spezialambulanz der Klinik für Neurologie der Charité diese Antikörper im Blut und Liquor von Betroffenen (B). Die Proben werden auf den Hirnschnitt einer Maus gegeben (C). Befinden sich im Blut oder Liquor Antikörper gegen Eiweiße der Nervenzellen, dann bleiben die Autoantikörper am Hirngewebe hängen und können durch eine Farbreaktion (grün) sichtbar gemacht werden (D).

## Informationen

■ **Univ.-Prof. Dr. med. Harald Prüb**  
Deutsches Zentrum für  
Neurodegenerative Erkrankungen  
(DZNE) Berlin  
Arbeitsgruppe „Autoimmune  
Enzephalopathien“ und  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Neurologie und  
Experimentelle Neurologie  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
<https://neurologie.charite.de>

■ **Post-COVID-Netzwerk der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin**  
<https://pcn.charite.de/netzwerk/>

■ **Originalstudie, die den Nachweis  
von gegen das Gehirn gerichteten  
Autoantikörpern bei COVID-19-  
Patienten belegt.**  
[https://www.sciencedirect.com/  
science/article/pii/  
S088915912032465X?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915912032465X?via%3Dihub)

■ **Arbeitsgruppe für Autoimmune  
Enzephalopathien am Deutschen  
Zentrum für Neurodegenerative  
Erkrankungen (DZNE) Berlin:**  
[https://www.dzne.de/forschung/  
forschungsbereiche/grundlagen-  
forschung/forschungsgruppen/pruess/  
forschungsschwerpunkte/](https://www.dzne.de/forschung/forschungsbereiche/grundlagenforschung/forschungsgruppen/pruess/forschungsschwerpunkte/)

■ **Das Deutsche Netzwerk zur  
Behandlung von Post-COVID-  
Beschwerden und ME/CFS**  
Aktuell laufen unterschiedliche er-  
folgversprechende wissenschaftliche  
Behandlungsstudien.  
[https://cfc.charite.de/klinische\\_  
studien/nksg/](https://cfc.charite.de/klinische_studien/nksg/)



■ **Weitere Informationen zur  
Immunadsorption:**  
[www.miltenyibiotec.com](http://www.miltenyibiotec.com)

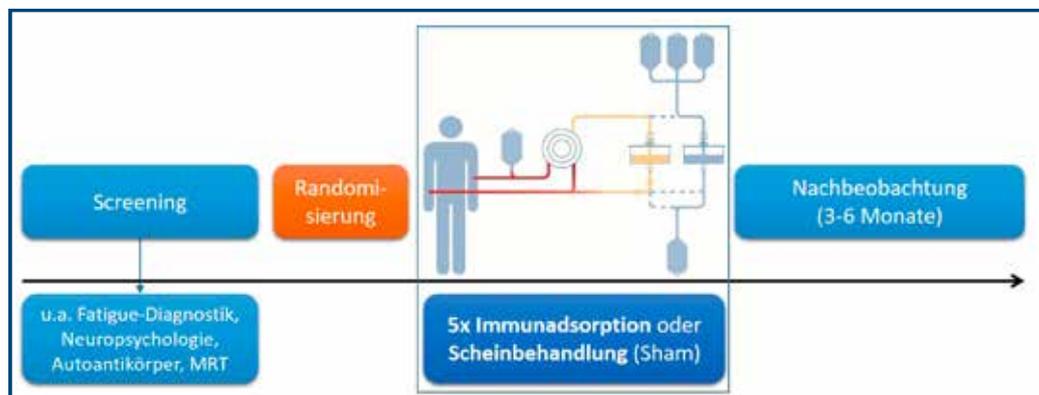


Abbildung 2: Studie zur Entfernung von Autoantikörpern mittels Immunadsorption bei Betroffenen mit Fatigue

Für Patienten mit schwerer Fatigue nach einer COVID-19-Infektion kann die Immunadsorption eine Behandlungsoption darstellen, wenn sich Autoantikörper nachweisen lassen. An der Charité – Universitätsmedizin Berlin wird derzeit eine Blutwäschestudie mit fünf umtägigen Behandlungen bei Patienten mit Fatigue durchgeführt, bei denen 2/3 eine Entfernung der Antikörper erhalten und 1/3 eine Schein-Apherese. Das Studiendesign mit einer Kontrollgruppe entspricht höchsten wissenschaftlichen Maßstäben und wird mit Ende der Studie die Frage klären, welche Patienten am meisten von der Immunadsorption profitieren. Dadurch lassen sich Folgestudien planen und/oder die Behandlung kann in Zukunft vielen Betroffenen angeboten werden.

Post-COVID-Ambulanz. Die Betroffenen geben an, sich nicht mehr leistungsfähig zu fühlen, ständig erschöpft zu sein, als sei „der Akku leer“. Einige Patienten beklagen eine sog. ‚post-exertional malaise‘, eine selbst nach relativ leichter körperlicher Betätigung für viele Stunden anhaltende schwere Erschöpfung, die ein normales Leben unmöglich macht und an das chronische Fatigue-Syndrom (CFS, auch als myalgische Enzephalomyelitis [ME] bezeichnet) erinnert. Wie bei ME/CFS ist auch für die schwere Fatigue nach COVID-19 noch keine Therapie etabliert und die genauen Krankheitsmechanismen liegen noch im Dunkeln. Insofern markiert die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mitfinanzierte Immunadsorptionsstudie einen Meilenstein in der Forschung und Behandlung von ME/CFS.

### Post-Vac-Syndrom

Derzeit wird darüber diskutiert, ob ähnliche Krankheitssymptome auch nach einer Corona-Impfung mit den neuartigen mRNA- und Vektorimpfstoffen auftreten können und ob dabei ebenfalls Antikörper eine relevante Rolle spielen. So wurde beispielsweise für den Vektorimpfstoff eines englischen Unternehmens nachgewiesen, dass in seltenen Fällen Autoantikörper gegen das Eiweiß ‚Platelet factor 4‘ entstehen, das auf Blutplättchen vorkommt. Die Bindung der Autoantikörper führt dann zu Veränderungen der Gerinnung und zum Auftreten von Thrombosen der Hirnvenen. Die große Mehrzahl an Beschwerden, die zunächst als Post-Vac-Symptome eingeordnet wurden, zeigten sich jedoch im weiteren Verlauf häufig als zufälliges gemeinsames Auftreten. Gerade an Tagen, an denen mehrere Hunderttausend Impfdosen verabreicht wurden, fielen diese natürlich mit einer ho-

hen Zahl ohnehin auftretender typischer (Impf)Beschwerden zusammen. Erst recht gilt das für viel häufigere Diagnosen wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Stimmungsveränderungen oder Verdauungsstörungen. Die große Schwierigkeit im Umgang mit Post-Vac-Symptomen ist es, die Anzahl von tatsächlich von einer Impfnebenwirkung betroffenen Menschen herauszufinden, damit für diese möglichst schnell die richtige Diagnostik und Therapie erfolgen kann. Einige Patienten haben bereits einen langen Leidensweg hinter sich, da die Symptome zunächst nicht ernst genommen wurden oder sich niemand für das Krankheitsbild zuständig fühlte. Die gewissenhafte Zuordnung kann nur in einem interdisziplinären Versorgungsnetzwerk gelingen, wie es in zahlreichen deutschen Kliniken inzwischen etabliert wurde. An der Charité finden sich dazu unterschiedliche Fachabteilungen mit Spezialisten zusammen ([www.charite.de/klinikum/themen\\_klinikum/post\\_covid\\_19\\_behandlungen\\_an\\_der\\_charite](http://www.charite.de/klinikum/themen_klinikum/post_covid_19_behandlungen_an_der_charite)). Dazu gehören neben der Neurologie und Inneren Medizin vor allem die Rheumatologie, Schmerzmedizin, Herz-Kreislauf-Medizin, das Fatigue-Zentrum, Psychiatrie und Psychosomatik. Je nach führendem Beschwerdebild kann dann zügig die jeweilige Fachabteilung die notwendigen Untersuchungen durchführen. Die inzwischen angelaufene intensive medizinisch-wissenschaftliche Untersuchung von Post-COVID-19- und Post-Vac-Beschwerden wird sicher in absehbarer Zeit dazu führen, dass wir die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen besser verstehen, neue diagnostische Verfahren etablieren und aus Behandlungen (wie der Immunadsorption) lernen, welche Betroffenen von welcher Therapie profitieren können. Diese Studien könnten auch für potentielle zukünftige Pandemien richtungsweisend sein.

# Der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) in der Therapie von Bewegungsstörungen



Bewegungsstörungen wie der essentielle Tremor und der Morbus Parkinson nehmen weltweit stetig zu und können mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden sein. Medikamentöse Therapieansätze sind häufig mit starken Nebenwirkungen verbunden und nicht immer zielführend. Interventionelle Verfahren wie der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) stellen für viele Tremor-Patienten ein neue und effektive Behandlungsoption dar.

## Essentieller Tremor

Der essentielle Tremor zählt mit einer Prävalenz zwischen 0,4 und 5,6 % bei über 40-jährigen zu den häufigsten Bewegungsstörungen. Zumeist ist die Erkrankung langsam progredient und betrifft in leichten Erkrankungsstadien vorwiegend die obere Extremität, bei einer weiteren Zunahme der Erkrankung können auch die untere Extremität, die Stimme und der Rumpf betroffen sein. Kennzeichnend ist hierbei ein Halte- und Aktionstremor, der viele alltägliche Dinge je nach Schweregrad oft unmöglich macht. Fast alle Tremor-Patienten sind sozial eingeschränkt und bei rund 25 % der Patienten sind tremorbedingt ein Berufswechsel oder die Frühberentung erforderlich. Die genaue pathophysiologische Entstehung der Erkrankung ist unklar, aber es werden Fehlfunktionen sowohl im Mittelhirn, im Kleinhirn, im Thalamus und im Netzwerk dieser Strukturen diskutiert.

## Morbus Parkinson

Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer fortschreitenden Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra und anderer Kerngebiete. Durch die hieraus resultierende Stö-

rung der Basalganglienschleifen und anderer Verbindungen werden die typischen Symptome der Erkrankung wie Akinese, Tremor und Rigor hervorgerufen. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kann der Tremor trotz bestmöglicher medikamentöser Therapie so stark ausgeprägt sein, dass die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt ist (Tremordominanztyp).

## Bisherige therapeutische Optionen

Für die Therapie des essentiellen Tremors stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung. So gelten der Betablocker Propranolol sowie die Antikonvulsiva Primidon und Topiramate als Mittel der ersten Wahl. Allerdings zeigen sich bei der medikamentösen Therapie häufig Nebenwirkungen, die zu Abbruchraten von bis zu 30 % führen. So kann es unter der Therapie mit Propranolol zu Bradykardien, Synkopen und Fatigue kommen. Bei Einnahme von Primidon können u. a. Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Ataxie und Depression als Nebenwirkungen auftreten. Bei starker Ausprägung des Tremors führt die medikamentöse Therapie zudem häufig nicht zu einer effektiven Symptomkontrolle.

Die Therapie des tremordominanten Morbus Parkinson kann herausfordernd sein. Levodopa und



Dr. med. Steffen Paschen

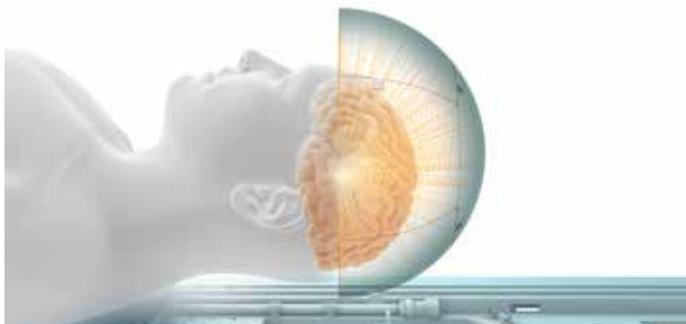


Prof. Dr. med. Ann-Kristin Helmers

andere Dopaminergika wie Dopaminagonisten stellen die erste Wahl dar. Die Auswahl des Präparates richtet sich nach individuellen Patientencharakteristika wie Alter, Tremorschwere, Ansprechen des Tremors auf Levodopa, kognitiver Status und weiterer Faktoren. Bei ausgewählten Patienten können Therapien mit Anticholinergika wie Trihexyphenidyl, dem Neuroleptikum Clozapin, dem Benzodiazepin Clonazepam oder dem Betablocker Propranolol angewendet werden. Bei allen medikamentösen Therapien können Nebenwirkungen auftreten, die eine weitere Dosiserhöhung bzw. das Erlangen eines guten Effekts auf den Tremor limitieren. Bei Levodopa sind dies z. B. eine orthostatische Hypotension, Verwirrtheit oder Halluzinationen und bei Dopaminagonisten z. B. Schwindel, Einschlafattacken, Müdigkeit und Impulskontrollstörungen. Die Nebenwirkungen der Zweitlinientherapeutika umfassen für Anticholinergika u. a. Gedächtnisstörungen und Halluzinationen, für Clozapin eine Agranulozytose und Hypotension und für Clonazepam eine Sedierung und Gedächtnisstörungen. Insbesondere die Verwendung der Zweitlinientherapeutika ist nur bei ausgewählten Patienten sinnvoll.

In Deutschland gilt neben der medikamentösen Therapie auch die Tiefe Hirnstimulation (THS) als Standardtherapie. Hierbei erfolgt die stereotaktische Implantation von Stimulationssonden in definierte Kerngebiete im Hirn. Zur Therapie des Tremors erfolgt eine Hochfrequenzstimulation (um die 130 Hz) entweder im Nucleus ventralis intermedialis (VIM) innerhalb des Thalamus (beim Essentiellen Tremor und Morbus Parkinson) oder im Nucleus subthalamicus (STN, beim Morbus Parkinson). Die Auswahl des Zielgebiets wird durch individuelle Patientencharakteristika bestimmt. Der Hochfrequenzstimulation wird von einem subcutan, zumeist infraclaviculär positionierten Impulsgenerator erzeugt und über subcutan verlaufende Kabel bis zur Elektroden spitze im Gehirn fortgeleitet.

Dieses jedoch invasive Verfahren zeigt in der Regel gute Ergebnisse. Durch die beidseitige Implantation wird der Tremor auf beiden Körperhälften um ca. 80 % reduziert. Der Langzeiteffekt über mehr als 15 Jahre ist in vielen Studien gut dokumentiert. Die Tiefe Hirnstimulation erlaubt durch eine Erhöhung der Stimulationsintensität eine Kompensation des Erkrankungsprogresses, wovon insbesondere jüngere Patienten profitieren. Das Verfahren kommt allerdings nicht für jeden Patienten in Frage: So können z. B. Blutgefäße im geplanten Verlauf der Elektrode eine OP zu risikoreich machen. Auch Blutverdünner können gegen eine operative Versorgung sprechen. Darüber hinaus erhöht sich bei Patienten, deren biologisches Alter höher als 75 Jahre ist, das Operationsrisiko aufgrund der Invasivität des Verfahrens. Mögliche Nebenwirkungen wie Blutungen, Infektionen und Hardwareprobleme treten bei weniger als 2 % der Patienten auf, stellen aber wichtige Risiken dar, die bei der Indikationsstellung im Rahmen eines partizipativen Entscheidungsprozesses berücksichtigt werden müssen.



Die Ultraschallwellen werden durch mehr als 1000 Ultraschallsender erzeugt, millimetergenau am Zielpunkt gebündelt und führen zu einer Erwärmung und Nekrose des gewünschten Bereiches im Hirn. Die Kopfhaut wird hierbei dauerhaft durch Wasser gekühlt.

## Neues Verfahren MRgFUS

Der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall ist ein thermisches und weniger invasives Verfahren als die Tiefe Hirnstimulation. Der Schädel des Patienten muss dabei nicht operativ eröffnet werden. Unter der Behandlung mit MRgFUS wird der Kopf des Patienten mit einer Kappe bedeckt, die mehr als 1000 Ultraschallquellen enthält. Werden diese zahlreichen Wellen in einem Punkt gebündelt, erfolgt eine Erhitzung des fokussierten Zielgewebes. Umliegendes Hirngewebe wird dabei weitestgehend geschont. Um die hochexakte Bündelung der Ultraschallwellen und damit auch der lokalen Erhitzung zu überwachen, erfolgt eine kontinuierliche MRT-Thermographie, mit der die Temperatur sowohl im Zielgebiet als auch in der Umgebung kontrolliert wird.

Durch die Möglichkeit, die Ultraschallquellen einzeln anzusteuern, kann die Fokustiefe zwischen 5 und 22 cm und eine zylindrische Fokusgröße zwischen 2x2x4 Millimetern und 10x10x3 Millimetern in der zu behandelnden Hirnregion variieren.

Im Zielgebiet wird die Schallenergie in thermische Energie umgewandelt, wodurch Temperaturen von über 60 Grad Celsius erzielt werden können, die zur Denaturierung von Proteinen und einer Koagulationsnekrose im Zielgebiet führen. Die genaue Überwachung und die punktgenaue Bündelung erlauben hierbei eine Schonung der umgebenden Strukturen.

## Behandlungsablauf beim MRgFUS-Verfahren

Um sicherzustellen, dass während der Behandlung eine ausreichende Temperatur erreicht wird, muss zunächst eine Computertomographie (CT) des Schädels durchgeführt werden, damit die Schädeldurchdringbarkeit für Ultraschallwellen berechnet werden kann. Des Weiteren wird ein MRT des Hirns benötigt, um schon vor der Behandlung das Zielgebiet festlegen zu können. Zur Verbesserung des Effekts und zur Reduktion von Nebenwirkungen werden heute standardmäßig die relevanten Faserbahnen mittels ‚Fiber-tracking‘ im MRT dargestellt. Als Fiber-tracking bezeichnet man die Visualisierung von Faserbündeln, welche funktionelle Zentren im Gehirn miteinander verbinden. Zentren, die dieses Verfahren bei der Zielpunktplanung anwenden, konnten ihre Behandlungsergebnisse hierdurch signifikant verbessern. Die Kopfbehaarung des Patienten sollte vor der Behandlung entfernt werden, um Hautverbrennungen durch eingeschlossene Luftbläschen zu vermeiden und mögliche unter den Haaren verborgene Narben auf der Kopfhaut zu erkennen. Für die Behandlung erfolgt nach Gabe von Lokalanästhesie die Fixierung in einem stereotaktischen Rahmen. Zusätzlich muss eine Gummimembran, die eine kontinuierliche Wasserkühlung des Kopfes ermöglicht, positioniert werden. Anschließend erfolgt die Lagerung auf dem MRT-Tisch, wobei die Kappe mit den Ultraschallquellen über dem Kopf des Patienten positioniert wird.

Während der Behandlung ist der Patient unter Überwachung der Vitalfunktionen bei vollem Bewusstsein. Unterstützend können Medikamente gegen Übelkeit und Unruhe appliziert werden. Die Behandlung erfolgt unter kontinuierlicher neurologischer Kontrolle in 3 Phasen:

1. Phase: Hier wird zunächst die Übereinstimmung des gewählten Zielbereichs mit dem tatsächlich erwärmten Hirngewebe bei geringer Energiezufuhr überprüft.
2. Phase: Anschließend findet eine Temperaturerhöhung auf 47 bis 52°C statt, um zu verifizieren, ob es sich hierbei um den optimalen Zielpunkt handelt. Bei diesen Temperaturen kommt es zu einem reversiblen Funktionsausfall der betroffenen Zellen, sodass sowohl der Effekt als auch die Nebenwirkungen detektiert werden können.
3. Phase: Es erfolgt die eigentliche Thermoablation mit einer Beschallung von 500 bis 1.000 Watt, wodurch eine Temperatur von

57 bis 63 Grad Celsius im Zielbereich erzeugt wird. Hierbei kann es auch zu einer kurzzeitigen Wahrnehmung eines Druckgefühls im Kopf kommen.

Insgesamt dauert die Behandlung inklusive Fixierung des Rahmens und Lagerung auf dem MRT-Tisch ca. drei Stunden. Der entscheidende Behandlungsschritt, die Thermoablation in Phase 3, nimmt nur 15–25 Sekunden in Anspruch und wird in der Regel wiederholt. Der Therapieeffekt tritt sofort ein, so dass die Patienten den Erfolg sofort feststellen können. Die MRgFUS-Behandlung erfolgt interdisziplinär unter Beteiligung von Neurochirurgie, Neurologie, Anästhesie und Neuroradiologie.

### **Klinische Anwendung des MRgFUS**

Aktuell wird der MRgFUS routinemäßig einseitig angewendet, so dass der Tremor auch nur auf einer Körperseite reduziert wird. Der Effekt auf den Arm-tremor ist vergleichbar mit der tiefen Hirnstimulation (ca. 80–90%ige Tremorreduktion). Weltweit wurden mit diesem Verfahren mehr als 10.000 Patienten behandelt. Langzeitdaten über 5 Jahre zeigen einen anhaltenden Therapieeffekt. In Studien wird derzeit die beidseitige Anwendung untersucht. Insgesamt sind Nebenwirkungen selten, verlaufen meist mild und sind in einigen Monaten nach der MRgFUS-Behandlung rückläufig. Nebenwirkungen wie Blutungen oder Hirninfektionen treten nicht auf, da keine Schädelöffnung notwendig ist. Die MRgFUS-Behandlung eignet sich vor allem für Patienten mit einem Essentiellen Tremor oder einem tremordominanten Morbus Parkinson, bei denen der Tremor einseitig betont ist, und die ein höheres Lebensalter sowie einen langsamen Erkrankungsprogress aufweisen. Sollte sich die beidseitige Behandlung mittels MRgFUS in den aktuell erfolgreichen Studien als sinnvoll erweisen, könnte sich hieraus ein Paradigmenwechsel in der Zukunft ergeben. Insgesamt sollte die Auswahl der optimalen Therapie für jeden Patienten auf individueller Basis unter Einbeziehung eines multidisziplinären Teams erfolgen.

### **Ausblick zum MRgFUS**

Mit dem MRT-gesteuerten fokussierten Ultraschall steht ein innovatives und nebenwirkungsarmes Verfahren zur Verfügung, was in der Therapie des Tremors etabliert ist. Die Therapie wird von der DGN und den Partnerorganisationen aus Österreich und der Schweiz nun auch in den Leitlinien zur Behandlung von Essentiellem Tremor (ET) empfohlen. Rezente Studien konnten auch für Parkinson-Patienten mit einer deutlich einseitigen Betonung der Symptome wie Rigor und Akinese sowie bei Patienten mit Wirkfluktuationen ein gutes Verhältnis von Nutzen und Risiko nachweisen. Aktuell werden hierbei in Studien unter anderem der optimale Zielpunkt (Subthalamotomie versus Pallidotomie), die beidseitige Anwendung und der Langzeiteffekt untersucht.



Die Studienergebnisse werden weitere Erkenntnisse erbringen, welche Therapieform bei Parkinson-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung primär empfohlen werden sollte. Zum aktuellen Zeitpunkt stellt der MRgFUS bei Parkinson-Patienten mit Wirkfluktuationen und deutlich einseitiger Betonung ein weiteres, effektives Verfahren dar, welches in der individuellen Patientenberatung neben Pumpentherapien und der tiefen Hirnstimulation bei nicht ausreichender Wirksamkeit der bestmöglichen medikamentösen Therapie angewendet werden kann.

Neben der MRgFUS-Therapie des Tremors und des Morbus Parkinson werden auch Patienten mit (fokalen) Dystonien, Demenzen, Epilepsien und neuropathischen Schmerzsyndromen vorwiegend im Rahmen von Studien behandelt. Erste Studienergebnisse liegen für die Behandlung der fokalen Dystonien vor, die einen positiven Nutzen der MRgFUS Behandlung aufweisen. Weitere Studienergebnisse werden eine bessere Einordnung der Therapieeffekte bei den genannten Erkrankungen erlauben.

### **Schritte zur Behandlung mittels MRgFUS**

Eine Behandlung mit einem invasiven Therapieverfahren setzt generell eine ausführliche Beratung und die Durchführung der notwendigen Voruntersuchungen zur Bestimmung von möglichen Risiken voraus. In einem ersten Schritt sollte ein beratendes Gespräch mit dem behandelnden Neurologen erfolgen, in dem die möglichen Therapieoptionen (weitere Optimierung der medikamentösen Therapie, Tiefe Hirnstimulation, MRgFUS, ggf. weitere Therapieoptionen) erörtert werden. Anschließend sollte die Kontaktaufnahme zu einem spezialisierten Zentrum erfolgen, welches die MRgFUS-Therapie anbietet. In Deutschland wird das Verfahren aktuell an den Universitätsklinika in Bonn und Kiel durchgeführt. Im Laufe des ersten Quartals 2023 wird die therapeutische Behandlung auch an der Paracelsus-Elena Klinik in Kassel angeboten. Unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika und Durchführung der notwendigen Voruntersuchungen (MRT des Hirns, CT des Schädels, Gerinnungsdiagnostik, ausführliche Untersuchung mittels Krankheits-spezifischer Skalen, ggf. weitere Untersuchungen) ist die MRgFUS eine erfolgversprechende Anwendung mit langanhaltendem Therapieerfolg.

### **Informationen**

■ Dr. med. Steffen Paschen  
Oberarzt Klinik für Neurologie  
Prof. Dr. med. Ann-Kristin Helmers  
Oberärztin Klinik für Neurochirurgie  
Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Rosalind-Franklin-Str. 10  
24105 Kiel  
www.uksh.de

■ Weitere Informationen:  
<https://insightec.com/global>



# Über 40.000 Patienten in Deutschland erhielten 2021 einen Aortenklappenersatz<sup>1</sup>



Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [deineherzklappe.de](https://deineherzklappe.de)

Erkunden Sie Ihre Optionen für einen Herzklappenersatz auf [deineherzklappe.de](https://deineherzklappe.de) und erfahren Sie, wie die **INSPIRIS RESILIA Aortenklappe** Ihnen helfen könnte, zu dem Leben zurückzukehren, das Sie lieben. [deineherzklappe.de](https://deineherzklappe.de) unterstützt Sie hierbei mit hilfreichen Informationen über Ihre Erkrankung und deren Behandlung.

Literatur: 1. InEK. InEK DatenBrowser. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/nutzungsbedingungen>. Zugriff im Juli 2022.

**Nur für Angehörige medizinischer Fachkreise. Siehe Packungsbeilage für vollständige Verschreibungsinformationen. CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt.**

Edwards, Edwards Lifesciences, das stilisierte E-Logo, INSPIRIS, INSPIRIS RESILIA und RESILIA sind Marken von Edwards Lifesciences Corporation. Alle anderen Marken sind das Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

© 2022 Edwards Lifesciences Corporation. Alle Rechte vorbehalten. PP--EU-4077 v1.0

Edwards Lifesciences • Route de l'Etraz 70, 1260 Nyon, Schweiz • [edwards.com](https://edwards.com)



Edwards