# Forum Sanitas

# Das informative Medizinmagazin





■ Vagusnervstimulation

| Therapierefraktäre Epilepsie
| Schwere Depressionen



■ Endokrinologie | Testosteronmangel | Akromegalie



■ Therapiemanagement | Mukoviszidose | Cluster-Kopfschmerz

### Inhalt

- Myasthenia gravis Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann
- Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe Prof. Dr. med. Richard Birk
- Neue Ansätze zur Therapie der Epilepsie PD Dr. med. Yaroslav Winter Dr. med. Erik Ellwardt Arda Civelek
- 12 Polycythämia vera Prof. Dr. med. Konstanze Döhner PD Dr. med. Frank Stegelmann
- 15 Radiosynoviorthese bei Hämophilie-Patienten Dr. med. Barbara Boddenberg-Pätzold Dr. med. Georg Goldmann
- 18 Adultes Still-Syndrom: Neue Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Prof. Dr. med. Stefan Vordenbäumen
- 21 Die Vagusnervstimulation Prof. Dr. med. Bernhard Baune
- 24 Klinische Relevanz des C-reaktiven Proteins (CRP) Dr. med. Wolfaana Ries Dr. med. Fabrizio Esposito
- 27 Migräne und Cluster-Kopfschmerz PD Dr. med. Charly Gaul
- 30 Mukoviszidose erfolgreich behandeln PD Dr. med. Olaf Sommerburg
- 33 Testosteron und kardiovaskuläres Risiko Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
- 36 Das trockene Auge kein trockenes Thema Prof. Dr. med. Uwe Pleyer PD Dr. phil. nat. Stefan Mergler
- 39 Erste Gentherapie für Patienten mit Hämophilie B Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg Dr. med. Georg Goldmann
- 42 Angioödeme: Pathophysiologische Mechanismen und Therapie Prof. Dr. med. Randolf Brehler
- 45 Stoffwechselkontrolle mit Glukosesensoren bei Diabetes mellitus PD Dr. med. Johannes W. Dietrich
- 48 Akromegalie Dr. med. Svenja Meyhöfer Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer Dr. med. Georg Serfling
- 51 Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz PD Dr. med. Yaroslav Winter



### Liebe Leser,

die Myasthenia gravis oder Myasthenie ist eine autoimmun-bedingte, neurologische Erkrankung, die sich durch eine gestörte Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel bemerkbar macht. Bei der Myasthenie werden Antikörper, die sich gegen Strukturen der postsynaptischen Membran im Bereich der neuromuskulären Endplatte richten, als ursächlich beschrieben.

Das Kardinalsymptom ist eine schwere Schwäche und hochgradige Ermüdbarkeit der Muskulatur, was sich individuell in unterschiedlicher Ausprägung und mit unterschiedlicher Symptomatik manifestieren kann. Ist das gesamte System betroffen, wird die Autoimmunerkrankung als "generalisierte Myasthenia gravis" definiert.

Bei Myasthenie-Patienten werden nicht selten krankhafte Veränderungen der Thymusdrüse beobachtet, was mit der Autoantikörper-Bildung in einem engen Zusammenhang steht. Die zirkulierenden Antikörper binden an den Acetylcholin-Rezeptor und führen durch Aktivierung des Komplementsystems zur Zerstörung der postsynaptischen Membran. Die neuromuskuläre Erkrankung kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten und wird nach dem jeweiligen Schweregrad (Ossermann-Kriterien) klassifiziert. Bei 50 % der Betroffenen beginnt die Myasthenie mit einer okulären Symptomatik mit Lähmungen der Augenmuskulatur, Diplopie oder Lidheberschwäche.

Lebensbedrohlich ist das akute Versagen der Atemmuskulatur (myasthene Krise), was eine umgehende intensivmedizinische Behandlung erfordert. Leider werden betroffene Patienten häufig fehl- oder gar nicht diagnostiziert. Die Erkrankung wird nicht erkannt und folglich falsch behandelt. Das bedeutet für viele Betroffene eine endlose Odyssee von Arzt zu Arzt. Oftmals wird Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (aufgrund der nicht gestellten Diagnose) eine psychiatrische Gesprächstherapie angeraten. Bei Verdachtsdiagnose einer Myasthenia gravis sollte sich der Patient an ein spezialisiertes Fachzentrum mit besonderer Expertise in Differentialdiagnostik und Therapie wenden. Die Erkrankung ist mit Diagnosestellung gut behandelbar.

> 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

#### **Impressum**

#### Forum Sanitas

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

Westfälischen Wilhelms Universität Münster und der Deutschen Nationalbibliothek als Pflichtlektüre vor.

#### Herausgeber

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

> Redaktionelle Leitung Birgit Reckendorf

#### Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. B. Baune, Prof. Dr. med. R. Birk Dr. med. B. Boddenberg-Pätzold, Prof. Dr. med. R. Brehler A. Civelek, PD Dr. med. J. Dietrich, Prof. Dr. med. K. Döhner Dr. med. F. Esposito, PD Dr. med. C. Gaul Dr. med. G. Goldmann, Prof. Dr. med. H. Lehmann PD Dr. phil. nat. S. Mergler, Prof. Dr. med. S. M. Meyhöfer Dr. med. S. Meyhöfer, Prof. Dr. med. J. Oldenburg Prof. Dr. med. U. Pleyer, Dr. med. W. Ries Dr. med. G. Serfling, PD Dr. med. O. Sommerburg PD Dr. med. F. Stegelmann, Prof. Dr. med. S. Vordenbäumen PD Dr. med. Y. Winter, Prof. Dr. med. M. Zitzmann

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

### Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

#### Internetservice

h.garzosch@forum-sanitas.com

#### Bezug | Verteilung

Lesezirkel Hamburg

Abonnenten-Service Bonifatius GmbH christine.boeddeker@bonifatius.de

#### Titelbild:

Klinikum Leverkusen gGmbH

### Laborbild Hormonanalyse:

Labor Krone GbR | D-32105 Bad Salzuflen

#### 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.



# Myasthenia gravis: Eine behandelbare, belastungsabhängige Muskelschwäche

Die Myasthenia gravis/Myasthenie ist eine Erkrankung der Signalübertragung von motorischen Nerven auf die Muskulatur. Bei der Myasthenia gravis ist diese Signalübertragung gestört. Die Folgen sind eine vorzeitige Ermüdbarkeit der Muskulatur. Abhängig vom Krankheitsverlauf tritt die Muskelschwäche in unterschiedlichen Körperregionen auf. Ursächlich ist eine Autoimmunreaktion, bei der Autoantikörper gegen Eiweiße auf der Muskulatur gebildet werden. Die neuromuskuläre Erkrankung wird oftmals differentialdiagnostisch nicht bedacht. Mit Diagnosestellung ist die Erkrankung gut behandelbar.

#### **Einleitung**

Der Begriff der Myasthenia gravis wurde im 19. Jahrhundert von dem deutschen Neurologen Friedrich Jolly geprägt und setzt sich aus den griechischen Bezeichnungen μυς (Muskel) und ασθενεια (Schwäche) sowie dem lateinischen Begriff gravis (schwer) zusammen.<sup>1)</sup> Früher wurde noch der Zusatz "pseudoparalytica" verwendet.

Das Kardinalsymptom der Myasthenia gravis ist eine belastungsabhängige Muskelschwäche, die meistens im Bereich der Augen beginnt und einen generalisierten Verlauf nehmen kann (siehe Tabelle 1).

Ursache der Myasthenia gravis ist eine gestörte Impulsübertragung an der neuromuskulären Endplatte, der Kontaktstelle zwischen Nerv und Muskel. Dieser physiologische Vorgang der "neuromuskulären Transmission" erfolgt beim Gesunden unbemerkt. Die neuromuskuläre Transmission ist die Voraussetzung für alle Aktivitäten und Bewegungsabläufe.

Die Myasthenie wird in unterschiedliche Formen eingeteilt: Bei der "generalisierten Form" manifestiert sich das Krankheitsbild im gesamten Körper (beginnt aber in der Regel im Augenbereich); die "okuläre Form" ist hauptsächlich von einer Augensymptomatik geprägt.

Die Myasthenia gravis ist eine autoimmun-bedingte neuromuskuläre Erkrankung, die definitionsgemäß noch zu den seltenen Erkrankungen zählt. In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn sie nicht mehr als 5 pro 10.000 Einwohner betrifft. Eine kürzlich veröffentliche Studie von Mevius et al., 2023 schätzt die Häufigkeit in Deutschland auf fast 40 Betroffene pro 100.000 Einwohner.<sup>2)</sup> Experten gehen jedoch von einer höheren Dunkelziffer aus, denn oftmals wird die Myasthenia gravis nicht erkannt. Darüber hinaus kann die Diagnostik bei einzelnen Patienten erschwert sein, insbesondere dann, wenn nicht die typischen zusatzdiagnostischen Befunde vorliegen (siehe weiter unten). Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten; Frauen sind häufiger betroffen als Männer (was bei Autoimmunerkrankungen generell beobachtet wird). Die Erkrankung betrifft Männer zumeist ab dem 50. Lebensjahr, bei Frauen beginnt sie häufig vor dem 40. Lebensjahr.3)

Charakteristisch ist, dass die Beschwerden fluktuieren und sich im Tagesverlauf zunehmend verstärken. In frühen Stadien der Erkrankung liegt zunächst eine sogenannte "okuläre Myasthenie" mit Lähmungen der äußeren Augenmuskeln mit Diplopie und einer Lidmuskelschwäche (Ptosis) vor. 4) Viele Betroffene wenden sich aufgrund der zuerst wahrgenommenen okulären Symptomatik an den Augenarzt. Die okuläre Myasthenie präsentiert sich meistens durch einoder doppelseitige Ptosis und Augenmuskelparesen in unterschiedlicher Ausprägung, abhängig von Tageszeit und Ermüdungszustand. Etwa jeder zweite Patient mit einer Myasthenie beklagt okuläre Symptome. 5)

Bei der Mehrzahl der Patienten bleiben die Beschwerden nicht auf die Augen beschränkt, sondern es kommt in der Folge auch zu generalisierten Symptomen mit einer Schwäche der Gesichtsmuskulatur und des Kopfhalteapparates sowie zu Schluck- und Sprechschwierig-

Die Sprache wird undeutlich und Patienten sind - vor allem wenn sie länger sprechen - schlechter zu verstehen, manchmal wird die Stimme "näselnder". Bei bis zu jedem dritten Patienten können diese Beschwerden bei Erkrankungsbeginn im Vordergrund stehen. Bisweilen sind auch Kopfstrecker- und Beugermuskulatur betroffen: Patienten haben Schwierigkeiten den Kopf gerade zu halten.

Bei fortschreitender Symptomatik mit Beteiligung der Extremitäten, sind vor allem Bewegungen, bei denen die stammnahe Muskulatur benötigt wird, schwieriger durchzuführen. Gelegentlich ist bei der Erkrankung auch die Atemhilfsmuskulatur betroffen, was dazu führt, dass Patienten auf einer Intensivstation überwacht und möglicherweise maschinell beatmet werden müssen.

#### Diagnose einer Myasthenia gravis

Um die Diagnose einer Myasthenie zu stellen, ist zunächst eine sorgfältige klinische Untersuchung notwendig, bei der eine vorzeitige belastungsabhängige Ermüdbarkeit der Muskulatur geprüft wird. Hierzu

stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung.

Bei Augensymptomen bittet der Neurologe den Patienten für einen längeren Zeitraum nach oben zu schauen. Die Zeit bis zum Auftreten von Doppelbildern oder Ptose dient als ein Diagnosekriterium und wird notiert. Beim sog. "Icepack-Test" wird ein kleines Stück Eis für 2 Minuten auf das Augenlid aufgebracht und anschließend dokumentiert, ob sich das hängende Augenlid verbessert hat.4) Falls eine Schwäche der Extremitätenmuskulatur im Vordergrund steht, ist eine Untersuchung der Arm- und/oder Beinmuskulatur notwendig.



Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann

#### Tabelle1: Symptomatik der Myasthenia gravis

- Belastungsabhängige Schwäche der guergestreiften Muskulatur, meist beginnend an Muskeln mit kleinen motorischen Einheiten (Lidheber, Augenmuskeln)
- Rasche Erholung der Ermüdung
- Zunahme im Tagesverlauf
- Initial Ptosis (ein-/beidseitig), Doppelbilder
- Kloßige/näselnde Sprache
- Schwäche des Schluck- und Kauapparates (=> Aspirationsgefahr, Gewichtsabnahme), ebenso der sonstigen mimischen Muskulatur (Facies myopathica)
- Häufig Betonung der Schultergürtel- und Halsmuskulatur bzw. stammnahe Muskelgruppen
- Muskelatrophie (bei chronisch schweren Verlaufsformen)
- Selten Schwäche der Atemmuskulatur
- Häufig unsystematische Verteilung der Schwäche

(Quelle: www.neurologienetz.de)

Sollten sich klinische Hinweise für eine Myasthenie ergeben, kann die Diagnose mit elektrophysiologischen Verfahren bestätigt werden. In der elektrophysiologischen Diagnostik hat sich die niederfrequente Stimulation des motorischen Nervs, der zu dem betroffenen Muskel führt, als geeignet erwiesen.

Dabei wird der Nerv mit Strom in einer Frequenz von 3/s wiederholt gereizt und die Muskelkontraktion abgeleitet. Beim Gesunden kommt es nicht zu einem Abfall der Amplituden; bei Patienten mit einer Myasthenie wird ein Amplitudenabfall beobachtet (Dekrement).

Labordiagnostisch wird nach Autoantikörpern gefahndet. Bei Patienten mit ausschließlich okulären Symptomen hat nur etwa jeder zweite Patient Antikörper. Fehlende Antikörper im Serum schließen eine Myasthenia gravis nicht aus!

Bei etwa 80 % aller Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis findet man Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR-Antikörper).<sup>3) 5)</sup>

Hierbei handelt es sich um Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche der quergestreiften Muskulatur befinden (siehe Abbildung). An diese Rezeptoren bindet der Botenstoff Acetylcholin, was dazu führt, dass der Muskel in der Folge anspannt. Der Einfluss pathogener Antikörper führt über verschiedene Mechanismen zu einer Verarmung und gegebenenfalls auch zu einer direkten Blockade der Acetylcholin-Rezeptoren.



Anstelle der AChR-Antikörper können auch andere Autoantikörper bei der Myasthenia gravis nachweisbar sein. Diese binden gegen die Muskeleiweiße "muskelspezifische Kinase (MuSK)" oder "Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor Protein 4 (Lrp4)". MuSK-Antikörper finden sich bei weniger als 10 % aller Myasthenie-Patienten, Lrp4 noch seltener. Die Autoantikörper unterscheiden sich hinsichtlich des Mechanismus der Störung der Signalübertragung. Anders als AChR-Antikörper aktivieren MuSK-Antikörper nicht das Komplementsystem. Daher kann die MuSK-Anktikörper-positive Myasthenie nicht mit Komplementinhibitoren behandelt werden. Somit hat das Vorhandensein des jeweiligen Antikörpers auch Auswirkungen auf die Therapie.

In der Regel werden bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Myasthenia gravis noch weitere differentialdiagnostische Untersuchungen durchgeführt, um andere neurologische Erkrankungen z. B. eine Muskelerkrankung oder auch Erkrankungen der Hirnnerven oder des Hirnstamms auszuschließen (siehe Tabelle 2).

#### Tabelle 2: Differentialdiagnosen

- Myopathien
- Myositiden
- Lambert-Eaton-Myasthenisches-Syndrom
- Amyotrophe Lateralsklerose
- Cholinerge Krise

Da bei 10-20 % aller Patienten mit Myasthenie ein gutartiger Tumor der Thymusdrüse (Thymom) nachweisbar ist, sind bildgebende Verfahren von diagnostischer Relevanz.

Ist ein Thymom nachweisbar, dann sollte chirurgisch behandelt werden, da sich mit Resektion der weitere Krankheitsverlauf erheblich verbessert. Die Thymusdrüse sollte auch dann entfernt werden, wenn kein Thymom nachweisbar ist, der Patient zwischen 18 und 65 Jahren alt ist und AChR-Antikörper aufweist. Bei MusK-Antikörpern sollte keine Thymektomie erfolgen.

#### Therapie der Myasthenia gravis

Für die symptomatische Therapie kommen sogenannte Acetylcholinesterase-Inhibitoren zum Einsatz.<sup>6)</sup> Diese hemmen das Enzym und verzögern dadurch den Abbau des Acetylcholins im synaptischen Spalt. Dies führt zu einer verringerten Ermüdbarkeit der Muskulatur. In der Regel wird das Medikament Pyridostigmin eingesetzt. Häufige Nebenwirkungen dieses Medikaments sind gastrointestinale Beschwerden. In höheren Dosierungen können vermehrt cholinerge Nebenwirkungen wie übermäßiger Speichelfluss, reduzierter Herzschlag etc. auftreten.

Bei der kausalen Immuntherapie werden in der Regel zuerst Glukokortikosteroide verabreicht. Das Cortison wird anfangs einschleichend eindosiert, da es gerade zu Beginn der Therapie zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen kann. Bei Patienten, die dauerhaft eine Immunsuppression benötigen, wird vor allem Azathioprin eingesetzt.71 Dieses als Tablette vorliegende Immunsuppressivum wirkt erst nach einigen Monaten und sollte daher mit Kortikosteroiden überlappend eindosiert werden. Regelmäßige Laborkontrollen sind erforderlich. Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Melanoms. Alternativ werden andere Immunsuppressiva wie Mycophenolat mofetil, Cyclosporin A oder Methotrexat eingesetzt.

Als neuere Möglichkeiten kommen monoklonale Antikörper, die das Immunsystem beeinflussen, in Betracht. Relativ viel Erfahrung hat man mit Rituximab, einem Antikörper, der gegen B-Lymphozyten gerichtet ist. Diese sind die Vorläuferzellen von sog. Plasmazellen, die



Abbildung: Therapieprinzipien der Myasthenia gravis

wiederum Autoantikörper produzieren (Abb.). Somit fallen mittelfristig die Antikörperspiegel im Blut, was jedoch mehrere Wochen bis Monate dauern kann, da die Plasmazellen selbst nicht zerstört werden. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen.

Eine weitere Therapiealternative bei Patienten mit nachgewiesenen AChR-Antikörpern im Blut ist die Gabe von Komplementinhibitoren. Komplement ist Teil des "Arsenals" unseres Immunsystems.

Die erste für die Myasthenia gravis zugelassene Substanz war Eculizumab, ein monoklonaler Antikörper, der die Aktivierung von Komplement verhindert (Abb.). Das Medikament muss alle zwei Wochen über die Vene infundiert werden. Patienten sollten zuvor eine Meningokokken-Impfung erhalten, auch hier ist das Risiko für Infektionen erhöht.71 Ein weiteres Medikament, welches in das Komplementsystem eingreift, ist der Antikörper Ravulizumab, der nur alle zwei Monate verabreicht werden muss. Komplementinhibitoren sind nur bei der AChR-Antikörper-positiven therapierefraktären (Eculizumab) oder als Add-on zur Standard-(Immun-)therapie (Ravulizumab) bei der Myasthenie zugelassen. Eine neuere Substanz, die das Komplementsystem hemmt und bei der Myasthenia gravis in Studien eingesetzt wird, ist Zilucoplan. Zilucoplan wird durch den Patienten einmal täglich subkutan verabreicht. Die Phase-3-Studie zu Zilucoplan bei Myasthenia gravis ist abgeschlossen. Zilucoplan ist aktuell noch nicht für die Myasthenia gravis zugelassen.

Ein komplett neuer Wirkmechanismus ist die Modulation des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn).8) Dieser Therapieansatz wird auch als "Plasmapherese aus der Dose" bezeichnet, da es ähnlich einer Plasmapherese IgG Moleküle aus dem Serum entfernt.

#### Zum Wirkmechanismus:

Die Endothelzellen bauen Autoantikörper ab. Allerdings tragen Endothelzellen die FcRn auf ihrer Oberfläche. Wenn nun Autoantikörper an diese FcRn binden, ist das ein Signal für die Zelle, diese Autoantikörper nicht abzubauen, sondern wieder in die Blutbahn zu entlassen, sozusagen "der grüne Punkt" im Stoffwechsel von Autoantikörpern. Blockiert man gezielt diesen Rezeptor, werden vermehrt Antikörper abgebaut.93

Einer dieser Wirkstoffe ist Efgartigimod. Dabei handelt es sich um ein Teilstück eines menschlichen IgG-Moleküls, das an FcRn bindet. Als Ergebnis sinken bei der Myasthenia gravis die Acetylcholinrezeptor-Antikörper. Efgartigimod wird über die Vene verabreicht und ist seit 2022 in Deutschland als Add-on zur Standard-(Immun-)Therapie bei der generalisierten Myasthenie zugelassen.

Die neuere Substanz ist der Antikörper Rozanolixizumab, der ebenfalls an FcRn bindet. Dieser wurde in einer Phase III Studie (https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/UCBannounces-positive-Phase-3-results-for-rozanolixizumab-in-gene-

ralized-myasthenia-gravis) bei Patienten mit Acetylcholinrezeptor- oder MuSK Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis im Vergleich zu Placebo getestet und führte zu einer signifikanten Verbesserung in verschiedenen Parametern der Schwere der Erkrankung, Mit Hilfe dieser Therapie werden die IgG-Spiegel im Blut um mehr als 70 % reduziert, auch die Anti-AChR-Antikörperspiegel sanken dementsprechend. Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen.

Bei krisenhaften Verschlechterungen einer Myasthenia gravis müssen andere Therapiestrategien zum Einsatz kommen. Therapien der Wahl sind dann eine Plasmapherese oder aber die Gabe von intravenösen Immunglobulinen.7)

#### **Fazit**

Die Myasthenia gravis ist eine durch Autoantikörper verursachte neuromuskuläre Übertragungsstörung durch Blockierung der Acetylcholinrezeptoren, die sich in unterschiedlicher Ausprägung und mit individueller Symptomatik präsentiert.

Neben klinischen, bildgebenden und elektrophysiologischen Diagnoseverfahren lassen sich die Antikörper bei einem Großteil der Patienten mit geeigneten Methoden im Serum nachweisen.

Die Erkrankung wird häufig fehl- oder gar nicht diagnostiziert. Bewährte und moderne Therapieansätze ermöglichen eine zielgerichtete Behandlung von betroffenen Patienten.

#### Literatur

- 1. KEYNES G. The history of myasthenia gravis. Med Hist. 1961 Oct;5(4):313-26. doi: 10.1017/s0025727300026612. PMID: 14455469; PMCID: PMC1034650.
- 2. Mevius A, Jöres L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T, Maywald U, Lehnerer S, Meisel A. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. Neuromuscul Disord. 2023 Apr;33(4):324-333. doi: 10.1016/j.nmd.2023.02.002. Epub 2023 Mar 1.
- 3. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 2021 May 21;10(11): 2235. doi: 10.3390/jcm10112235. PMID: 34064035; PMCID: PMC8196750.
- 4. Estephan EP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. Arq Neuropsiguiatr. 2022 May:80(5 Suppl 1):257-265. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S105. PMID: 35976295; PMCID: PMC9491427.
- 5. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):1023-36. doi: 10.1016/ S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/ WNL.000000000011124. Epub 2020 Nov 3.
- Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.04.2023)
- 8. Bril V, Silvestri NJ, Barnett-Tapia C. A Review of Disease Mechanisms and Current and Emerging Treatment Options for Generalized Myasthenia Gravis, Prim Care Companion CNS Disord. 2022 May 24;24(3): AR21018WC2C. doi: 10.4088/PCC. AR21018WC2C. PMID: 35621832.
- 9. Zuercher AW, Spirig R, Baz Morelli A, Rowe T, Käsermann F. Next-generation Fc receptor-targeting biologics for autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2019 Oct;18(10):102366. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102366. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31404703.

Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann Direktor der Klinik für Neurologie Klinikum Leverkusen gGmbH Am Gesundheitspark 11 51375 Leverkusen www.klinikum-lev.de/neurologie

# Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe – Eine Übersicht

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist definiert durch nächtliche Atempausen bei erhaltenem Atemantrieb. Ursächlich ist ein teilweiser oder kompletter Verschluss der oberen Atemwege. Die Leitsymptome der OSA sind eine erhöhte Tagesschläfrigkeit und nächtlich beobachtete Atempausen. Die Symptome und Beschwerden korrelieren in ihrem Schweregrad nicht immer mit dem Schweregrad der OSA, so dass es häufig zu einer Unterschätzung der Krankheitsschwere kommt [1].

Die Häufigkeit der OSA wird zwischen 9-38 % angegeben und es wird von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen. 86 % der OSA-Patienten sind Männer, welche ein bis zu 8-fach erhöhtes Risiko haben, an einer OSA zu erkranken [2]. Ein weiterer Hauptrisikofaktor für eine OSA ist Übergewicht [3]. Durch Übergewicht kommt es durch Fetteinlagerungen im Bereich des Halses und in den Eingeweiden zur Begünstigung eines Kollaps des Pharynx [4]. Des Weiteren steigt mit höherem Lebensalter das OSA-Risiko [5]. Auch die Anatomie von Kopf und Hals haben Einfluss auf die Entstehung einer OSA. Alle anatomischen Normvarianten und Pathologien haben gemeinsam, dass sie zu einer Verlegung oder Verengung des oberen Atemweges führen [2].

Zur Einteilung der OSA gibt es keine verbindliche Klassifikation. Zur Ermittlung des Schweregrades werden jedoch in den meisten Fällen der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), d. h., die Anzahl der Apnoen (Atemstillstand) und Hypopnoen (relevante Atemflussreduktion und Sauerstoffabfälle oder Weckreaktion) oder der respiratory disturbance index (RDI = AHI + andere respiratorische Ereignisse) pro Stunde Schlaf herangezogen.

Folgende Einteilung hat sich bewährt:

AHI/RDI 5/h-15/h: AHI/RDI 15/h-30/h: AHI/RDI > 30/h:

geringgradige obstruktive Schlafapnoe mittelgradige obstruktive Schlafapnoe schwergradige obstruktive Schlafapnoe

Prof. Dr. med. Richard Birk

Die obstruktive Schlafapnoe ist ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit, das Vorhofflimmern, den Diabetes mellitus, die Niereninsuffizienz und weitere schwerwiegende Erkrankungen. Außerdem ist das Unfallrisiko bei Patienten mit unbehandelter OSA deutlich erhöht. So konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer Abklärung eines Sekundenschlafes bei einem Autounfall oftmals eine OSA vorlag.

Für die Therapieeinleitung gibt es keine klaren Grenzwerte. Es wird jedoch davon ausgegangen,

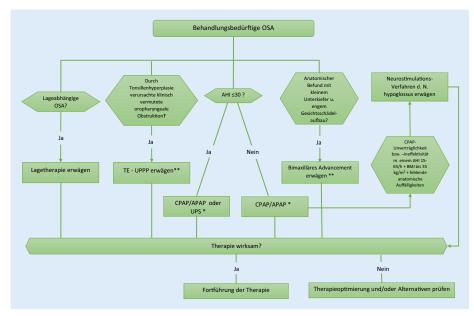


Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. \* Bei CPAP-Intoleranz und Nasenatmungsbehinderung Operation zur Verbesserung der Nasenatmung erwägen. \*\*Insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, UPS) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird). Nach Stuck, B.A., et al.

dass mit zunehmender Krankheitsschwere, nicht nur gemessen am AHI, sondern auch an der Ausprägung der Tageschläfrigkeit, das kardiovaskuläre Risikoprofil steigt. Daher sollten für eine Therapieeinleitung der AHI, das kardiovaskuläre Risikoprofil und Begleiterkrankungen sowie die Tagesschläfrigkeit berücksichtigt werden.

Bei entsprechendem Risikoprofil oder hoher Tagesschläfrigkeit sollte bereits bei einem niedrigeren AHI/RDI eine Therapie eingeleitet werden. Liegt kein Risikoprofil und keine Tagesschläfrigkeit vor, kann es sogar vertretbar sein bis zu einem AHI/RDI von ca. 15/h abzuwarten, jedoch sollten regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Ziel der Therapie sollte ein AHI < 15/h und die Reduktion der Symptomatik sein. Zur Therapieeinleitung gehört in jedem Fall eine ausführliche Aufklärung über die Auswirkungen der OSA [6].

#### Nicht invasive Therapieverfahren

Da Adipositas und Übergewicht zu den größten Risikofaktoren für eine OSA gehören, gilt ab einem BMI > 25 kg/m² die Empfehlung zur Gewichtsreduktion, was auch begleitend zu allen weiteren Therapien durchgeführt werden sollte. APP-basierte digitale Gesundheitsanwendungen können hier unterstützen. In vielen Fällen kann das reduzierte Gewicht jedoch nicht gehalten werden.

Obgleich es bisher keine Empfehlung zur primären medikamentösen Therapie der OSA gibt, wird seit Jahren versucht eine solche Therapie zu etablieren. Die aktuell zugelassenen Medikamente beschränken sich jedoch auf die Therapie der Tagesschläfrigkeit (mit oder ohne nächtliche Beatmungstherapie) bei der OSA.

Die nächtliche Beatmungstherapie (PAP (positive airway pressure (PAP)) wird seit den 1980er Jahren angewandt. Bei dieser Methode werden die oberen Atemwege mit Hilfe eines Überdruckes offengehalten.

Zusätzlich können andere Therapieoptionen (z. B. Rückenlageverhinderung, Unterkieferprotrusionsschiene) angewandt werden, mit deren Hilfe der notwendige Überdruck reduziert werden kann. Die PAP-Therapie ist erfolgreich in Bezug auf die Terminierung der Atmungsereignisse und zeigt zudem positive Auswirkungen auf die Tagesschläfrigkeit, Hypertonie und Herzinsuffizienz [7].

Dieser Effekt wird jedoch durch die schlechte Compliance/Adhärenz relativiert, da die Therapieerfolge nur während der aktiven Nutzung zu verzeichnen sind. Die Datenlage hierzu ist zwar uneinheitlich, es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Therapieabbruchrate sehr hoch ist.

Eine französische Arbeitsgruppe, welche die PAP-Therapie bei 480.000 Patienten untersuchte, konnte zeigen, dass 47,7 % die PAP-Therapie nach 3 Jahren nicht mehr nutzen. Hier könnte vermutet werden, dass diese Patienten eine Alternativtherapie bevorzugt hätten; dies war jedoch nur bei etwas mehr als 2 % der Fall. Die restlichen Patienten waren untherapiert [8]. Weitere Daten aus klinischen Studien zeigen, dass weniger als 50 % der Patienten nach einem Jahr die PAP-Therapie für mehr als 4 Stunden/Nacht verwenden [9]. Dieser Schwellenwert scheint jedoch relevant, damit die Vorteile der Therapie zum Tragen kommen. Durch eine gute Einweisung der Patienten in die Nutzung und eine Befeuchtung der Luft kann die Compliance verbessert werden.

Die Gründe für eine schlechte Compliance/Adhärenz sind vielfältig. Ein Expertengremium schlug folgende Kategorien für die PAP-Nichtbenutzung vor: PAP-Inakzeptanz, PAP-Unverträglichkeit, PAP-Intoleranz, PAP-Versagen und PAP-Abbruch. Die Intoleranz zeigt sich zum Bespiel in Form von Nasenatmungsbehinderung, Druck auf den Ohren, Augentränen, Nasen(schleimhaut)entzündungen, fehlender Motivation, nasalen Problemen, Maskenunverträglichkeit (Dyskomfort), mangelnder Schlafqualität, Maskenleckagen, Problemen beim Ausatmen gegen den Therapiedruck oder eines unzureichenden Therapieeffekts. Für solche Patienten sollte eine Therapiealternative gefunden werden [10]. Au-Berdem sei hier darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit einer Nasenatmungsbehinderung eine Verbesserung der Nasenatmung zu einer Verbesserung der Compliance und zu einer Druckreduktion führen

Eine weitere nicht invasive Therapieoption stellt die Unterkieferprotusionsschiene (UPS) dar [11]. Die Schiene sorgt durch einen Vorschub des Unterkiefers für eine Vergrößerung des Querschnittes des oberen Atemweges. Die Compliance ist im Vergleich zur PAP-Therapie besser, allerdings ist der Effekt auf den AHI schlechter. Daher wird von einer Nicht-Unterlegenheit zur PAP-Therapie ausgegangen. Die UPS ist seitens der gesetzlichen Krankenkasse erstattungsfähig, wenn eine PAP-Therapie nicht erfolgreich durchgeführt werden kann. Außerdem kann die UPS bei einer höhergradigen OSA unterstützend zur PAP-Therapie eingesetzt werden, um die Beatmungsdrücke zu reduzieren bzw. den Effekt der PAP- Therapie zu verbessern [1].

Der häufig berichtete Umstand, dass nach einem Wechsel der Schlafposition aus der Rückenlage heraus das Schnarchen geringer wird, resultiert auch in einer Verbesserung der OSA bei lageabhängiger OSA. Bei der lageabhängigen OSA treten die Atemereignisse nur in Rückenlage auf. Zahlreiche Varianten der Lagetherapie sind vorhanden. Es gibt Hilfsmittel wie Westen oder in T-Shirts eingenähte Tennisbälle. Da

diese oft nicht hinreichend toleriert werden oder erfolgreich waren, wurde der Schlafpositionstrainer (SPT) entwickelt und etabliert. Als Schlafpositionstrainer wird nachts ein kleines Gerät über einem Brustgurt getragen. Es registriert die Körperposition und vibriert wenn der Nutzer auf dem Rücken liegt.

Die Vibration soll so schwach sein, dass der Nutzer zwar seine Position wechselt, jedoch nicht in seinem Schlaf gestört wird. Die Datenlage zum SPT ist sehr gut und in der aktuellen deutschen Leitlinie wird der SPT bei lageabhängiger OSA empfohlen. Der Effekt der Lagetherapie auf den AHI/RDI und die OSA-Symptomatik ist signifikant, allerdings ist er der PAP-Therapie unterlegen [12]. Die Therapieadhärenz ist besser im Vergleich zur PAP-Therapie. Auch gibt es Smartphone/APPbasierte Therapien, welche nach dem gleichen Prinzip funktionieren

#### Operative Therapieverfahren

Operative Therapieverfahren sollten als primäre oder nach Ablehnung oder nicht Tolerierbarkeit der konservativen Therapieoptionen als sekundäre Therapie durchgeführt werden. Voraussetzung ist eine entsprechende Anatomie. Zu berücksichtigen ist der Schwergrad der OSA und des BMI, da beim Vorliegen einer Adipositas der Operationserfolg geringer ausfällt. Vor jedem operativen Eingriff sollte eine ausführliche schlafmedizinische und HNO-ärztliche Diagnostik erfolgen, um für den einzelnen Patienten das beste individuelle Verfahren zu ermitteln [1]. Die Diagnostik sollte gegebenfalls eine medikamenteninduzierte Schlafendoskopie beinhalten, bei welcher der Patient in einen künstlichen Schlaf versetzt wird und eine endoskopische Untersuchung erfolgt. Hier kann das Ausmaß und die Lokalisation des Atemwegskollaps bestimmt werden.

Liegt bei dem Patienten eine Tonsillenhyperplasie und oropharyngeale Obstruktion vor, sollte eine Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik (TE-UPPP) erwogen werden. Es zeigte sich, dass 65 % der Patienten nach einer TE-UPPP keine weitere Therapie der OSA mehr benötigten [13, 14]. Bei geringem Zungengrund-Rachenhinterwand-Abstand in Kombination mit kleinem oder rückverlagertem Unterkiefer, kann eine Vorverlagerung des Ober- und oder Unterkiefers erwogen werden. Die Erfolgsraten dieses Eingriffes liegen zwar bei bis zu 90 % und er kann auch bei hochgradiger OSA als gleichwertig zur CPAP Therapie angesehen werden, jedoch kommt das Verfahren auf Grund der Invasivität selten zum Einsatz [15].

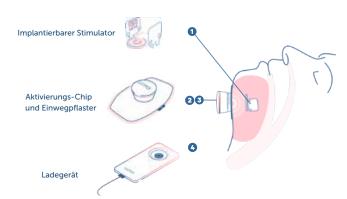


Abbildung 2: Hypoglossusnerv-Stimulation

Das System besteht aus einem Neurostimulator, einem Aktivierungs-Chip, einem Ladegerät und einem Klebepflaster. Der Neurostimulator wird über einen kleinen Einschnitt unter dem Kinn implantiert. Die Elektroden werden mit beiden Asten des Nervus hypoglossus in Kontakt gebracht, was zu einer beidseitigen Stimulation des Nervs führt. Während des Schlafs löst die Stimulation eine Vorwärtsbewegung des Zungenrückens aus, was ein Zurückfallen der Zunge verhindert.

#### Hypoglossusnerv-Stimulation

Eine weitere operative Therapieoption ist die Hypoglossusnerv-Stimulation (umgangssprachlich: Zungenschrittmacher).

Die Stimulation bewirkt durch eine Vorverlagerung der versteiften Zunge und durch die Kopplung zwischen Zunge und weichem Gaumen eine Vergrößerung des Pharynxdurchmessers und damit eine Öffnung des Atemwegs. Das Verfahren ist bei ausgewählten Patienten hocheffektiv und ist als Zweitlinientherapie bei PAP-nicht-ädhärenten Patienten erstattungsfähig. Die vorhandenen Studien zeigen eine durchschnittliche AHI-Reduktion von bis zu 70 %. Außerdem zeigt sich eine überdurchschnittliche Therapieadhärenz und ausreichende Nutzungszeit. Die Datenlage ist hier zur einseitigen atmungssynchronen Stimulation, welches bereits seit Jahren der Regelversorgung zugänglich ist, größer als die für die erst kürzlich eingeführte bilaterale, atmungsmodulierte Stimulation. Diese beiden aktuell in Deutschland für die Regelversorgung verfügbaren Systeme unterscheiden sich deutlich in Funktionsweise und Eigenschaften. Das Inspire IV-System wird über 2 Hautschnitte (Hals und Brust) implantiert, verfügt über eine Batterie, einen Atmungssensor und stimuliert selektiv und einseitig den Nervus hypoglossus. Stimulationselektrode und Atmungssensor sind über Kabel an der Impulsgebereinheit angeschlossen. Selektiv bedeutet, dass jene Fasern, welche den Atemweg öffnen, stimuliert werden und jene, die den Atemweg verschließen, ausgeschlossen werden. In Deutschland ist das Inspire IV-System aktuell nicht für bestimmte MRT- Untersuchungen zugelassen (z. B. Halswirbelsäule). Das neuere und bilaterale Nyxoah Genio-System wird über einen Hautschnitt (Mundboden) implantiert. Es wird induktiv über ein Pflaster, welches jeden Abend auf den Mundboden geklebt wird und einen Aktivierungschip mit Strom versorgt und benötigt keine Kabel. Eine implantierte Batterie oder ein Atmungssensor sind nicht vorhanden. Das System stimuliert selektiv beidseitig den Nervus hypoglossus. Bei MRT-Untersuchungen gibt es keine Einschränkungen. Weitere Details sind der Tabelle zu entnehmen.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die klassische obstruktive Schlafapnoe heutzutage gut therapiert werden kann. Eine Übersicht ist der Teilaktualisierung des Kapitels "Schlafbezogene Atmungsstörungen beim Erwachsenen" der S3-Leitlinie "Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen - Schlafbezogene Atmungsstörungen" zu entnehmen. Hier findet sich ein angepasster Therapie-Algorithmus, welcher darauf verweist, dass bei der Diagnosestellung einer OSA bereits Therapiealterativen geprüft werden sollen und diese bei Unwirksamkeit / Nicht-Nutzen der PAP-Therapie erneut geprüft werden sollten [1]. Zur PAP-Therapie stehen viele gut untersuchte Alternativtherapien zu Verfügung, allerdings scheint ein Großteil der Patienten, welche PAP nicht vertragen, nicht ausreichend versorgt und informiert. Eine bessere Sensibilisierung für die möglichen Therapieoptionen ist daher notwendig.

- Prof. Dr. med. Richard Birk Leitender Oberarzt Klinik für HNO-Heilkunde, Kopfund Hals-Chirurgie Universitätsklinikum Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg www.ukgm.de
- Weitere Informationen www.nyxoah.com

#### Literatur

- 1. Stuck, B.A., et al., Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. Somnologie, 2020. 24(3): p. 176-208.
- 2. Heinzer, R., et al., Prevalence and characteristics of positional sleep apnea in the HypnoLaus populationbased cohort. Sleep medicine. 2018. 48: p. 157-162.
- 3. Bonsignore, M.R., et al., Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. Multidiscip Respir Med, 2019. 14: p. 8.
- 4. Heiser, C. and D. Eckert, [Pathophysiology of obstructive sleep apnea]. Hno, 2019. 67(9): p. 654-662.

Tabelle: Gegenüberstellung der beiden in Deutschland zugelassenen Systeme

Inspire IV	Nyxoah Genio
15 -65/h	15 – 65/h
< 35 kg/m2	< 35 kg/m2
< 25%	< 25%
Nicht möglich bei konzentrischem Kollaps auf Weichgaumenebene	kein Ausschlusskrite- rium
Batterie Batteriewechsel nach circa 10 Jahren erforderlich	Induktiv durch auf den Mundboden auf- geklebtes Pflaster und Aktivierungschip
ja	nein
Bedingt zugelassen	Zugelassen bis 3 Tesla
2	1
ja	nein
aktive Öffnung der oberen Atemwege durch einseitige se- lektive atemzyklusab- hängige Stimulation	aktive Öffnung der oberen Atemwege durch beidseitige se- lektive atemzyklusun- abhängige, modulier- te Stimulation
	15 -65/h  < 35 kg/m2  < 25%  Nicht möglich bei konzentrischem Kollaps auf Weichgaumenebene  Batterie Batterie Batteriewechsel nach circa 10 Jahren erforderlich  ja Bedingt zugelassen  2  ja  aktive Öffnung der oberen Atemwege durch einseitige selektive atemzyklusab-

- 5. Schwartz. A.R., et al., Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(2): p. 185-92.
- 6. Mayer, G., et al., German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). Somnologie (Berl), 2017. 21(4): p. 290-301.
- 7. Pépin, J.L., et al., Relationship Between CPAP Termination and All-Cause Mortality: A French Nationwide Database Analysis. Chest, 2022. 161(6): p. 1657-1665
- 8. Pépin, J.L., et al., CPAP Therapy Termination Rates by OSA Phenotype: A French Nationwide Database Analysis. J Clin Med, 2021. 10(5).
- 9. Baratta, F., et al., Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med, 2018. 43: p. 66-70.
- 10. Fietze, I., et al., Wenn CPAP nicht genutzt oder nicht vertragen wird -Vorschlag für eine standardisierte Ter-

- minologie. Somnologie, 2020. 24(2): p. 102-105.
- 11. Bosschieter, P.F.N., et al., Equal effect of a noncustom vs a custom mandibular advancement device in treatment of obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med, 2022. 18(9): p. 2155-2165.
- 12. Eijsvogel, M.M., et al., Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Sleep Med, 2015. 11(2): p. 139-47.
- 13. Sommer, U.J., et al., Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea. Dtsch Arztebl Int, 2016. 113(1-02): p. 1-8.
- 14. Stuck, B.A., et al., Uvulopalatopharyngoplasty with or without tonsillectomy in the treatment of adult obstructive sleep apnea - A systematic review. Sleep Med, 2018. 50: p. 152-
- 15. Vicini, C., et al., Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleen apnea syndrome. Am J Otolaryngol, 2010. 31(1): p. 14-20.

# Neue Ansätze zur Therapie der Epilepsie mit der Vagusnervstimulation

Unter den nicht-medikamentösen Ansätzen zur Behandlung der therapierefraktären Epilepsie hat die Vagusnervstimulation (VNS) einen bedeutenden Stellenwert erlangt. Für dieses Neurostimulationsverfahren liegen bereits fast 30 Jahre Erfahrung mit mehr als 200.000 erfolgreichen Implantationen weltweit vor. Obwohl dieses Verfahren eine sehr lange Vorgeschichte hat, wird es kontinuierlich weiterentwickelt und zunehmend auch auf den individuellen Bedarf der Patienten abgestimmt. In diesem Artikel werden neue innovative Ansätze der VNS-Therapie bei Epilepsie erläutert, an denen unter anderem unsere Arbeitsgruppe federführend mitgewirkt hat.

#### **Einleitung**

Früher glaubte man, dass epileptischen Anfällen eine Störung des zerebralen Blutflusses zugrunde liegt. Der amerikanische Neurologe James Corning unternahm die ersten Versuche, um die zerebrale Perfusion zu reduzieren. Initial versuchte er die Gefäße rein mechanisch zu komprimieren. Dies führte aber zu deutlichen Nebenwirkungen und Ausfallerscheinungen. Im Verlauf platzierte Corning dann Elektroden auf der Haut neben der Halsschlagader (A. carotis communis) und stimulierte dadurch transkutan zervikale Äste des N. vagus (Colzatto et al., 2020). Auch wenn diese Verfahren zunächst als risikobehaftet gewertet wurden, stieg das Interesse an dieser Therapieform in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts wieder an. Diese Entwicklungen resultierten in dem ab 1988 verfügbaren Therapieverfahren der Vagusnervstimulation (VNS), welches bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie zur Anwendung kommt und im Jahr 1994 in der Europäischen Union zugelassen wurde (Penry et al., 1990). Die FDA-Zulassung folgte dann im Jahr 1997. Obwohl der Wirkmechanismus der Vagusnervstimulation noch nicht endgültig verstanden ist, vermutet man den Einfluss auf die Ausschüttung der Neurotransmitter (Aspartat, GABA, Norepinephrin, Serotonin), Veränderung des zerebralen Blutflusses in Thalamus und Cortex und die Desynchronisation der EEG-Rhythmen als Hauptmechanismen der antikonvulsiven Wirkung (Abbil-

Das Verfahren wurde seit seiner Zulassung kontinuierlich weiterentwickelt. Beispielsweise ist der Impulsgenerator der VNS mittlerweile sehr klein. Das subkutane Implantat übersteigt nicht die Breite von zwei nebeneinanderliegenden 2-Euro-Münzen und ist für die Patienten auch beim Abtasten kaum spürbar. Zusätzlich verfügen die modernen VNS-Systeme nun auch über die Funktion einer automatischen Anfallsdetektion und bieten zudem die Möglichkeit, die Stimulation des Vagusnervs tageszeitabhängig zu aktivieren.

Zu den neuen innovativen wissenschaftlichen Entwicklungen auf dem Gebiet der VNS-Therapie gehören Daten zum optimalen Zeitpunkt der Implantation, zur synergistischen Wirkung mit Medikamenten und Erfahrungen im Bereich der tageszeitabhängigen Stimulation.

#### Vorteile der Neurostimulation in der Frühtherapie

Grundsätzlich werden Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie zunächst medikamentös mit einer der verfügbaren anfallssupprimierenden Substanzen behandelt. Leider werden aber nur 50-60% der Patienten medikamentös in Mono- oder Kombinationstherapie anfallsfrei. Die therapierefraktären Patienten sollten dann frühzeitig an ein Epilepsiezentrum überwiesen werden, um zu klären, ob ein epilepsiechirurgischer Eingriff oder ein Neurostimulationsverfahren wie die VNS in Frage kommen. Durch diese Verfahren werden bis zu 20% der Patienten weiter anfallsfrei.

Insbesondere bezüglich Neurostimulationsverfahren ist womöglich ein frühzeitiger Einsatz bei ZNS-Erkrankungen von Vorteil. Im Bereich von Bewegungsstörungen ist dies bereits gut bekannt. So konnte 2013 in der EARLY-STIM Studie bei Parkinson-Patienten gezeigt werden, dass der frühzeitige Einsatz der Tiefenhirnstimulation (THS) des Ncl. subthalamicus zu signifikanten Vorteilen der Beweglichkeit im Vergleich zur späten Stimulation führt (Schuepbach et al., 2013). Dementsprechend wird heutzutage die THS in der klinischen Praxis bei der Parkinson-Erkrankung frühzeitig und immer häufiger eingesetzt.

Bei der Epilepsie sieht die Versorgungsrealität mit Neurostimulationssystemen aber leider noch sehr unzufriedenstellend aus. Das durchschnittliche Intervall zwischen Diagnose und Beginn der



PD Dr. med. Yaroslav Winter



Dr. med. Erik Ellwardt



Arda Civelek

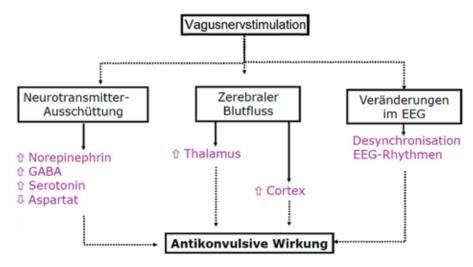


Abbildung 1: Mechanismen der antikonvulsiven Wirkung der Vagusnervstimulation

VNS-Therapie beträgt beispielsweise 20-25 Jahre (Handforth et al., 1998; Galbarriatu et al., 2015). Die Patienten haben also schon einen beträchtlichen Anteil ihres Lebens mit wiederauftretenden epileptischen Anfällen und den damit verbundenen Konsequenzen verbracht. Das ist enttäuschend, weil eben doch einem relevanten Anteil therapierefraktärer Patienten mit Neurostimulationsverfahren geholfen werden kann. Unsere neusten Daten, die im Rahmen der Kooperation mit

Stimulations-assoziierte Desynchronisation während eines fokalen Anfalls

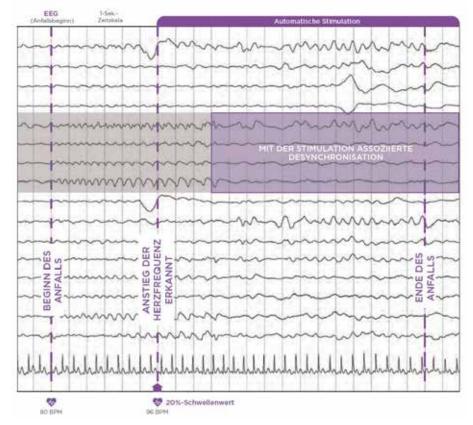


Abbildung 2: Anfallsunterbrechung durch Autostimulation

den Universitätsklinika Hannover und Mannheim erhoben wurden, zeigen, dass die Frühtherapie der therapierefraktären Epilepsie mit VNS mit einer besseren Anfallskontrolle einhergeht als ein späterer Einsatz dieser Therapie. Unsere vorläufige Auswertung, die auf dem Kongress der Internationalen Epilepsie-Liga (ILAE) in Kolumbien präsentiert wurde, zeigte, dass Patienten bei denen die VNS-Therapie innerhalb der ersten 6 Jahre seit Beginn der Epilepsie-Erkrankung eingesetzt wurde, besser auf diese Therapie ansprechen als im Falle einer späteren VNS-Implantation. Somit ist der frühzeitige Einsatz der VNS-Therapie in zweierlei Hinsicht von Bedeutung: einerseits gelingt es bei einem Teil der therapierefraktären Patienten die Anfallshäufigkeit zu reduzieren oder gar eine Anfallsfreiheit zu erreichen; andererseits sinkt die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf diese Therapie mit zunehmender Wartezeit und den Patienten entgeht eine wirksame Therapiealternative.

#### Synergistische Wirkung mit anfallssupprimierender Medikation

Im Gegensatz zu medikamentösen Einzel- oder Kombinationstherapien ist die Wirksamkeit der Kombination von VNS mit verschiedenen Antiepileptika bisher unzureichend untersucht. Mit Hilfe des Mainzer Epilepsieregisters (MAINZ-EPIREG) analysierten wir Patienten zwei Jahre nach der VNS-Implantation hinsichtlich Anfallsfreiheit und Responder-Rate (entspricht einer 50%igen Anfallsreduktion). Diese Daten wurden auch als freier Vortrag auf der diesjährigen Dreiländertagung (03/2023) der Deutschen-, Österreichischen- und Schweizerischen Epilepsie-Gesellschaften in Berlin vorgestellt. Hierfür konnten wir insgesamt 151 Patienten in die Analyse einbeziehen.

Der Vergleich verschiedener Substanzgruppen zeigte eine signifikant bessere Anfallskontrolle bei Patienten mit VNS in Kombination mit sogenannten SV2A-Modulatoren (Ansprechrate 61,4%, Anfallsfreiheit bei 18,1%) oder Präparaten, die über die langsame Inaktivierung der Natriumkanäle wirken (Ansprechrate 54,9%, anfallsfrei 16,9%). Innerhalb dieser beiden Substanzgruppen zeigten Brivaracetam und Eslicarbazepin die besten Ergebnisse. Ziel ist es letztendlich, Synergien der Neurostimulation mit der medikamentösen Basistherapie bestmöglich zu nutzen. Die genannten zwei Substanzen zeigten diesbezüglich in unserer Studie die besten Ergebnisse.

Natürlich müssen aber auch die Patienten, die unter diesen Therapien nicht anfallsfrei werden, weiter eng begleitet werden. Anpassungen der VNS-Stimulationsparameter oder ein Austausch der Medikationen sind bei diesen Betroffenen ständig weiter zu verfolgen. Nicht zuletzt ist auch eine Weiterentwicklung der Neurostimulationsverfahren zu erwarten, die eine weitere Verbesserung der Anfallsunterdrückung bringen könnte.

#### Tageszeitspezifische Stimulation, Autostimulation und programmierbare **Parameterregulation**

Die tageszeitspezifische Stimulation wurde ursprünglich für Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) entwickelt. Man weiß mittlerweile, dass sich bei diesen Patienten die nächtliche respiratorische Obstruktion durch die VNS verstärken kann. Unter anderem aus diesem Grund wurde im aktuellen VNS-Modell "Sen-Tiva™" die Möglichkeit der Programmierung von zwei unterschiedlichen Einstellungen je nach Tageszeit integriert. Dies ermöglicht es beispielsweise bei OSAS-Patienten für nachts eine geringere Stromstärke zu programmieren und somit keine Verschlechterung der OSAS-Symptomatik zu provozieren. Andernfalls könnten diese Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie und OSAS nicht gut mit einem VNS behandelt werden. Patienten, die an nächtlichen Anfällen leiden und gleichzeitig höhere VNS-Einstellungen tagsüber nicht gut toleriert haben, haben in unserem Epilepsie- und Schlafmedizinzentrum dadurch profitiert, dass wir die Stromstärke der VNS nachts erhöht haben. Tagsüber haben wir dann aber eine geringere Stromstärke eingestellt, um die Verträglichkeit zu verbessern. In unserem Zentrum werden die Stimulationsparameter aber auch an besondere Lebenssituationen anpasst. Wenn Patienten die VNS z. B. bei sportlichen Aktivitäten als störend empfinden, haben wir fixierte Zeitfenster mit reduzierten VNS-Einstellungen einprogrammiert und hierdurch die Verträglichkeit weiter verbessert.

Die Vorteile der Autostimulation (sogenannte responsive VNS) sind mittlerweile gut untersucht (Hamilton et al., 2018). Meistens geht einem epileptischen Anfall eine Erhöhung der Herzfreguenz voraus. Dies macht man sich mit VNS-Systemen zunutze, die in der Lage sind, die Herzfrequenz zu detektieren und bei entsprechendem Anstieg eine Stimulation auszulösen, mit dem Ziel, den noch nicht begonnenen Anfall zu unterdrücken (Abbildung 2). Die richtige Einstellung der Detektionsschwelle ist essentiell, weil bei zu hohen Detektionsschwellen die Autostimulation selten stattfindet. Die Senkung der Detektionsschwelle und die damit verbundene frühzeitige Intervention (Stimulation), kann eine effektive therapeutische Maßnahme beim ausbleibenden Erfolg der initialen VNS-Therapie sein.

Weiterhin war die programmierbare, automatische Hochregulation der VNS-Stimulationsparameter nach der Implantation besonders vorteilhaft während der Covid-19-Pandemie, weil hierdurch Arzt-Patienten-Kontakte reduziert werden konnten. Auch außerhalb der Pandemie ist diese Option für Patienten, die in einer weiten Entfernung zum behandelnden Zentrum wohnen, eine große logistische Erleichterung. In festgelegten programmierbaren Intervallen stellt das VNS-System die Stromstärke automatisch hoch, so dass die Vorstellung beim Arzt zur Kontrolle der VNS-Funktion erst nach einigen Monaten nach der Implantation erfolgen muss.

#### **Fazit**

Die Vagusnervstimulation ist seit fast 30 Jahren fester Bestandteil der Behandlung therapierefraktärer Epilepsie-Patienten. Das Verfahren wurde kontinuierlich weiterentwickelt und kommt zunehmend häufiger zum Einsatz. Eigene wissenschaftliche Daten legen nahe, den Einsatz der VNS bei therapierefraktären Patienten früher, und zwar schon in den ersten Jahren nach der Feststellung der Therapierefraktärität, in Erwägung zu ziehen. Einerseits scheint die Effizienz bei frühem Einsatz besser zu sein, andererseits kann den Patienten eher eine bessere Lebensqualität durch Anfallsreduktion geboten werden. Die VNS wird immer als add-on zu einer bestehenden anfallssupprimierenden Medikation eingesetzt. Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Kombination aus VNS mit Natriumkanalblockern, die über die langsame Inaktivierung der Natriumkanäle wirken, oder mit SV2A-Modulatoren besonders vorteilhaft sein könnte. Dies sollte bei der Auswahl der Medikation bedacht werden. Programmierbare VNS-Systeme bieten die Vorteile einer tageszeitspezifischen Einstellung oder einer langsamen automatischen Hochregulation der Stromstärken und sind somit besser auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abzustimmen. Responsive Systeme mit der Möglichkeit zur Autostimulation führen zu einer noch besseren Anfallskontrolle. Für die nächsten Jahre sind Weiterentwicklungen zu erwarten, mit dem Ziel, weiterhin therapierefraktären Patienten helfen zu können.

#### Literatur

Colzato L, Beste C. A literature review on the neurophysiological underpinnings and cognitive effects of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges and future directions. J Neurophysiol. 2020 May 1;123(5):1739-1755.

Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. Epilepsia. 1990;31 Suppl 2:S40-3.

Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L et al.; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013 Feb 14;368(7):610-22.

Galbarriatu L, Pomposo I, Aurrecoechea J, Marinas A, Agúndez M, Gómez JC et al. Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant epilepsy: a 15-year experience at a single institution. Clin Neurol Neurosurg. 2015 Oct;137:89-93.

Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology. 1998 Jul;51(1):48-55.

Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. Seizure. 2018 May;58:120-126.

- PD Dr. med. Yaroslav Winter Leitung Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz
- Arda Civelek Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsmedizin Mainz Langenbeckstraße 55131 Mainz www.unimedizin-mainz.de

Das Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz unter der Leitung von PD Dr. Yaroslav Winter bietet CMEzertifizierte Online-Fortbildungen mit renommierten Referenten und praktischen Patientenbeispielen zu unterschiedlichen Schwerpunktthemen (u.a. Narkolepsie und Epilepsie) an. Die Teilnahme ist kostenlos und mit Fortbildungspunkten assoziiert.

Weitere Informationen unter: NE-W.zentrum@unimedizin-mainz.de

■ Dr. med. Erik Ellwardt Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden Klinik für Neurologie Ludwig-Erhard-Str. 100 65199 Wiesbaden www.helios-gesundheit.de

# Polycythämia vera:

### Klinisches Management mit Fokus auf Ropeginterferon alfa-2b

#### **Einleitung**

Die Polycythämia vera (PV) ist eine klonale hämatopoetische Stammzellerkrankung und zählt zu den BCR::ABL1 negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN)(1,2). Auf molekulargenetischer Ebene findet sich bei nahezu allen Patienten eine erworbene Mutation im Januskinase-2 (JAK2) Gen. Meist handelt es sich um die Punktmutation JAK2 V617F, die zu einer Aktivierung des JAK-/STAT-Signalweges führt und daher als Treibermutation gilt. Die PV wird am häufigsten im Lebensalter >60 Jahre diagnostiziert, allerdings wird die Diagnose nicht selten schon im jüngeren und mittleren Lebensalter gestellt. Wichtigstes Merkmal ist eine Polyglobulie mit erhöhten Hämoglobin- (Hb-) und Hämatokrit- (Hk-) Werten, die Symptome wie z. B. Plethora, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Pruritus und arterielle Hypertonie hervorrufen können. Häufigste Komplikation einer unerkannten bzw. unbehandelten PV sind Gefäßverschlüsse im arteriellen und/oder venösen Stromgebiet in Form von Thromboembolien bzw. Thrombosen. Neben der Polyglobulie kann auch eine Thrombozytose und/oder Leukozytose



Priv.- Doz. Dr. med. Frank Stegelmann



Prof. Dr. med. Konstanze Döhner

vorliegen. Obwohl die Inzidenz der PV insgesamt selten ist (ca. 1-2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr), ist ihre Prävalenz aufgrund der insgesamt günstigen Prognose mit einem meist langsamen Verlauf über Jahre vergleichsweise hoch.

Im Vordergrund des klinischen Managements stehen die Vermeidung von Gefäßkomplikationen und die Symptomkontrolle. Seit vielen Jahren sind die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von 100 mg pro Tag sowie eine möglichst dauerhafte Kontrolle des Hk (Zielwert <45%) etablierte Maßnahmen zur Senkung des Risikos vaskulärer Komplikationen(3). Dies kann entweder durch wiederholte isovolämische Aderlässe (je 300-500 ml) oder - in Hochrisiko-Situationen - durch eine zytoreduktive Therapie erreicht werden. Etablierte Faktoren, die mit einem hohen Risiko für Gefäßverschlüsse einhergehen und die Indikation zu einer zytoreduktiven Therapie nach sich ziehen, sind ein in Zusammenhang mit der Diagnose PV stattgehabtes thrombotisches/thromboembolisches Ereignis und/oder ein Lebensalter von mehr als 60 Jahren.

In der Erstlinientherapie der PV sind der Antimetabolit Hydroxyurea (HU) und – seit 2019 – auch Ropeginterferon  $\alpha$ -2b (Besremi®) zugelassene Behandlungsoptionen. In der Zweitlinienbehandlung steht seit 2015 außerdem der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) zu Verfügung, der nach HU-Vortherapie zugelassen ist.

Neben den geschilderten Gefäßkomplikationen kann die PV, meist nach einem längeren Verlauf über mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte, in eine sekundäre Myelofibrose (Post-PV MF) übergehen. Bei der Post-PV MF wird die Blutbildung im Knochenmark im Laufe der Zeit durch Retikulinfasern mehr und mehr verdrängt, wodurch eine Anämie und eine progrediente Splenomegalie entstehen. Seltener, aber möglich, ist auch die Transformation in eine akute myeloische Leukämie.

Fibrotische und leukämische Transformation gelten bei der PV als prognoselimitierend. Die Therapie mit einem Interferon-α Präparat bietet jedoch die Chance, den langfristigen Verlauf der PV günstig zu beeinflussen. Daten aus retrospektiven Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine Therapie mit einem Interferon-α Präparat den langfristigen Verlauf der PV günstig beeinflussen kann, insbesondere durch eine Verlängerung von Myelofibrose-freiem und Gesamtüberleben(4).

Im Gegensatz zu nicht pegylierten und pegylierten Interferon-α Präparaten, die für die MPN-Behandlung nicht zugelassen sind, wird Ropeginterferon α-2b nur alle 14 Tage subkutan appliziert. Bei einem Teil der Patienten ist in der Erhaltungstherapie auch eine weitere Streckung des Applikationsintervalls möglich. Dies führt zu einer insgesamt besseren Verträglichkeit und Abschwächung von bekannten Interferon-Nebenwirkungen wie den grippeartigen Symptomen, einer depressiven Stimmungslage, Autoimmunreaktionen oder erhöhten Leberwerten, die bei einem Teil der Patienten auftreten.

#### PROUD- und CONTINUATION-PV: Zulassungsstudien mit Ropeginterferon $\alpha$ -2b

Die Zulassung von Ropeginterferon α-2b bei der PV beruht auf den Ergebnissen aus der PROUD- bzw. CONTINUATION-PV Studie<sup>(5)</sup>. Bei PROUD-PV handelt es sich um eine Phase-III Studie mit insgesamt 254 Patienten, die 1:1 randomisiert für 12 Monate mit Ropeginterferon  $\alpha$ -2b vs. HU behandelt wurden (Abb. 1). CONTINUATION-PV ist die 60-monatige Extensionsstudie von PROUD-PV, in die 171 Patienten eingeschlossen wurden und Ropeginterferon  $\alpha$ -2b (n=95) oder die beste verfügbare Therapie (n=76) erhielten. Der primäre Endpunkt der PROUD-PV Studie, nämlich das komplette hämatologische Ansprechen (d.h. Hk<45% ohne Aderlässe, Leukozyten <10x109/l und Thrombozyten <400<10<sup>9</sup>/l) in Verbindung mit einer normalen Milzgröße nach 12 Monaten Behandlung, war auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber HU ausgelegt. In der CONTINUATION-PV Studie wurde als zusätzliches Kriterium eine Verbesserung von Symptomen wie Mikrozirkulationsstörungen, Pruritus und Kopfschmerzen als co-primärer Endpunkt definiert.

Das mediane Alter der PROUD-PV Studienpopulation betrug 60 Jahre. Anzumerken ist, dass 32% der Patienten bereits mit HU vortherapiert waren, mit einer allerdings vergleichsweise kurzen Dauer (Median 9 Monate). Zudem wiesen nur 11% der Patienten zum Zeit-

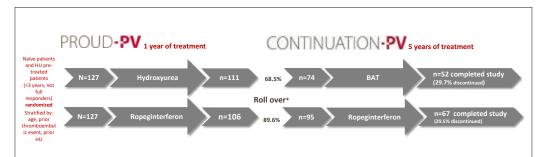


Abb. 1: Design der PROUD- und CONTINUATION-PV Studie (HU, Hydroxyurea; TE, Thromboembolie, BAT, beste verfügbare Therapie).

punkt des Screenings für die PROUD-PV Studie eine Splenomegalie auf.

Die Patientenrekrutierung erfolgte in 48 europäischen Zentren in den Jahren 2013-2015. In der finalen PROUD-PV-Auswertung mit Interimsanalyse der CONTINUATION-PV Studie nach 36 Monaten betrug die mediane Beobachtungszeit 182 Wochen für Ropeginterferon α-2b und 165 Wochen für den Vergleichsarm. In der PROUD-PV Studie erreichten 21% der Patienten mit Ropeginterferon  $\alpha$ -2b Behandlung den primären Endpunkt nach 12 Monaten, während dies für 28% der Patienten im HU-Arm zutraf. In der CONTINUATION-PV Studie erreichten hingegen 53% der Patienten mit Ropeginterferon α-2b vs. 38% der Patienten im Kontrollarm den primären Endpunkt nach 36 Monaten (p=0.044). Diese Ergebnisse bestätigten sich in den 5-Jahres-Daten von CONTINUATION-PV und spiegeln die langsamere Kinetik bei einer Behandlung mit Ropeginterferon  $\alpha$ -2b wider<sup>(6)</sup>: Patienten im Ropeginterferon α-2b Arm zeigten eine kontinuierliche Verbesserung des hämatologischen Ansprechens in den ersten 21 Monaten, während dieses bei HU-behandelten Patienten bereits nach 12 Monaten wieder abnahm (Abb. 2).

Ähnlich verhielt es sich mit dem molekularen Ansprechen, das über eine Quantifizierung der JAK2 V617F Allellast im Blut der Patienten bestimmt wurde. Hierbei wurde ein komplettes molekulares Ansprechen (CMR), definiert als Abfall der Allellast auf ein nicht mehr nachweisbares Niveau, von einem partiellen molekularen Ansprechen (PMR) unterschieden. Eine PMR erforderte eine relative Reduktion der Allellast um mindestens 25% bei einer JAK2-Allellast zu Studienbeginn >50% bzw. um mindestens 50% bei einem Ausgangswert <50%. Der Anteil an Patienten, die eine CMR oder PMR erreichten, war unter Ropeginterferon α-2b ab 24 Monaten Behandlung signifikant höher verglichen mit HU (68% vs. 33%, p=0.0001). Dieser Effekt war nach 60 Monaten noch deutlicher (69,1% vs. 21,6%, p<0.0001)<sup>(6)</sup>.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach dem "Common Terminology Criteria of Adverse Events" (CTCAE) waren nach drei Jahren Behandlung Thrombozytopenie (22%), Leukozytopenie (20%) und eine Erhöhung der α-Glutamyltransferase (19%) unter Ropeginterferon α-2b bzw. Thrombozytopenie (29%), Anämie (25%) und Leukozytopenie (23%) im Kontrollarm. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Ereignisse der Grade 1 und 2. Autoimmunreaktionen und depressive Verstimmung waren unter Ropeginterferon α-2b selten (0.8 bzw.2%). Dies war auch für thromboembolische Ereignisse und eine fibrotische oder leukämische Transformation der PV in beiden Therapiearmen der Fall. Die insgesamt gute Verträglichkeit beider Therapiemodalitäten spiegelt sich in niedrigen Abbruchraten wider: In der PROUD- und CONTINUATION-PV Studie brachen über 3 Jahre 8% der Patienten im Ropeginterferon  $\alpha$ -2b -Arm und 4% der HU-behandelten Patienten die Therapie aufgrund von Toxizi-

Insgesamt schlussfolgerten die Autoren der PROUD- und CONTI-NUATION-PV Studie, dass eine PV längerfristig effektiver mit Ropeginterferon α-2b als mit HU behandelt werden kann. Ob sich die vielversprechenden Ergebnisse langfristig auch in einer Verbesserung der Prognose der PV widerspiegeln, bleibt noch abzuwarten.

#### Low-PV: Phase-II Studie mit Ropeginterferon α-2b bei Niedrigrisiko-PV

Interessante Daten zum Einsatz von Ropeginterferon α-2b bei Patienten mit Niedrigrisiko-PV stammen aus einer italienischen Phase-II Studie<sup>(7)</sup>. In der sog. "Low-PV" Studie wurde die zusätzliche Verabreichung von Ropeginterferon α-2b zur Standardtherapie bestehend aus Aderlässen und Einnahme von ASS 100 mg täglich im Hinblick auf Sicherheit und effektive Kontrolle des Hk verglichen. Dazu wurden insgesamt 127 PV-Patienten im Alter von 18-60 Jahren ohne stattgehabtes thromboembolisches Ereignis 1:1 randomisiert und dem experimentellen Ropeginterferon  $\alpha$ -2b-Arm (n=64) oder der alleinigen Standardbehandlung (n=63) zugewiesen. Sowohl das Alter als auch die Dauer seit Diagnosestellung wurden bei der Randomisierung berücksichtigt, um möglichst gut vergleichbare Kohorten zu bilden. Die Dosis von Ropeginterferon  $\alpha$ -2b war im Studienprotokoll auf 100  $\mu g$ subkutan alle 14 Tage festgelegt. Vor Studienbeginn wurden bei den Patienten Aderlässe durchgeführt, um einen Hk-Wert von <45% als Ausgangswert zu erreichen. Der primäre Endpunkt wurde als Ansprechen über einen Zeitraum von 12 Monaten definiert: Das Ansprechen sah dabei die Aufrechterhaltung eines medianen Hk-Wertes <45% in Verbindung mit fehlenden Anzeichen für einen Progress der PV vor. Die Studienvisiten erfolgten gemäß Protokoll einmal im Monat.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 51,4 Jahre im experimentellen und 48,1 Jahre im Standardarm. Bei 70% der Patienten beider Arme lag die Diagnosestellung der PV weniger als drei Jahre zurück. Eine palpable Splenomegalie wiesen 38% der Patienten im experimentellen Arm und 32% der Patienten im Standardarm auf. In der Mehrzahl der Fälle war die Milz weniger als 5 cm unter dem Rippenbogen tastbar. Die mediane JAK2 V617F Allellast betrug zu Studienbeginn 30% im experimentellen Arm und 39% im Standardarm.

Die mediane Beobachtungszeit lag bei 12,1 Monaten. Bereits in der zweiten, im Studienprotokoll vorgesehenen Zwischenanalyse zeigte sich bei den ersten 100 eingeschlossenen Patienten (50 pro

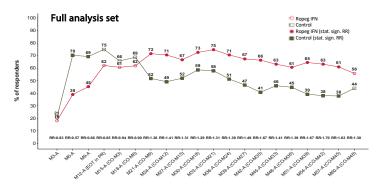
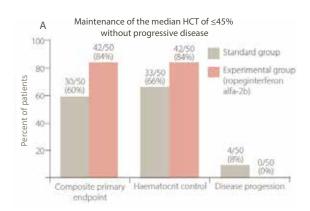


Abb. 2: Anteil der Patienten mit kompletter hämatologischer Remission über die Dauer der Studienbehandlung (CONTINUATION-PV).



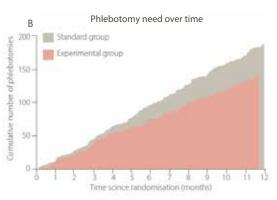


Abb. 3: Daten zum Erreichen des primären Endpunkts in der Low-PV Studie (A) und kumulative Anzahl von Aderlässen über die Dauer der Studienbehandlung (B).

Arm) nach 12 Monaten Behandlung ein signifikant besseres Ansprechen durch Hinzunahme von Ropeginterferon  $\alpha$ -2b gegenüber der alleinigen Aderlassbehandlung (84% vs. 60%, p=0.0075) (Abb. 3A). Daher wurde die Rekrutierung weiterer Patienten zu diesem Zeitpunkt gestoppt, während die 127 eingeschlossenen Patienten protokollgerecht weiterbehandelt wurden.

Die Anzahl der durchgeführten Aderlässe war im experimentellen Arm niedriger (140 vs. 189). Dasselbe galt auch für die durchschnittliche Anzahl an Aderlässen pro Patient (2,8 vs. 3,8; p=0.029). Durch die kontinuierlich einsetzende Wirkung von Ropeginterferon  $\alpha$ -2b nahmen die Aderlässe mit zunehmender Dauer der Studienbehandlung deutlich ab (Abb. 3B). Dies traf auch auf die Reduktion erhöhter Leukozyten- und Thrombozytenwerte zu, die sich unter Ropeginterferon α-2b im Laufe der Zeit normalisierten. In Analogie dazu war die Splenomegalie nach 12 Monaten Behandlung mit Ropeginterferon  $\alpha$ -2b nur noch bei 23% der Patienten tastbar (p=0.045). Auch die JAK2 V617F Allellast fiel unter Ropeginterferon  $\alpha$ -2b um durchschnittlich 10,4% ab.

Insgesamt waren unerwünschte Ereignisse, die mit der jeweiligen Behandlung in Verbindung gebracht wurden, im experimentellen Arm häufiger als im Standardarm (48% vs. 6%, p<0.0001). Jedoch fand sich hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen des Grades 3 nach CTCAE kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (6% im experimentellen Arm vs. 5% im Standardarm). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im experimentellen Arm waren Neutropenie (10% Grad 1/2, 8% Grad 3) und grippeartige Symptome (16% Grad 1/2, 0% Grad 3), während im Standardarm jeweils 4% der Patienten Hautsymptome (nur Grad 3) und Schwäche (nur Grad 1/2) angaben. Anhand von standardisierten Patientenfragebögen wurde außerdem ermittelt, dass sich die überwiegende Mehrzahl der PV-assoziierten Symptome wie z. B. Pruritus und Nachtschweiß im experimentellen Arm verbesserten. Lediglich Müdigkeit und Fieber nahmen leicht zu.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Behandlung mit Ropeginterferon α-2b bei Patienten mit Niedrigrisiko-PV sicher und effektiv ist, um den Hämatokrit-Wert stabil im Zielbereich <45% zu halten. Auch bei der Low-PV Studie müssen langfristige Effekte auf den Verlauf der PV noch abgewartet werden und bedürfen weiterer Nachbeobachtung.

#### Empfehlungen des European LeukemiaNet zur Behandlung der Niedrigrisiko-PV

Basierend auf den geschilderten Ropeginterferon  $\alpha$ -2b Studiendaten wurden neue Empfehlungen von Seiten des European LeukemiaNet zur Behandlung von PV-Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und kein thromboembolisches Ereignis in ihrer Vorgeschichte haben, erstellt(8). Aus diesen Empfehlungen geht hervor, dass auch bei Niedrigrisiko-Patienten eine Indikation zur zytoreduktiven Behandlung gegeben sein kann, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt: Intoleranz repetitiver Aderlässe bzw. inadäquate Hk-Kontrolle trotz Aderlässen, progrediente und symptomatische Splenomegalie bzw. ausgeprägte PV-assoziierte Symptome, signifikanter Anstieg der Leukozytenzahl bzw. persistierende Leukozytose >15x109/l, ausgeprägte Thrombozytose >1500x109/I oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. In solchen Situationen sollte laut den Autoren eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  in Betracht gezogen werden. Im Falle einer bereits bestehenden HU-Behandlung mit Notwendigkeit zum Therapiewechsel kommen gemäß dem Experten-Panel Interferon-α oder Ruxolitinib als Zweitlinienoptionen in Betracht.

Zusammenfassend liegt mit Ropeginterferon  $\alpha$ -2b eine vielversprechende Therapieoption vor, die für PV-Patienten ohne symptomatische Splenomegalie zugelassen ist und sich insbesondere in einer längerfristigen Anwendung günstig auf den Erkrankungsverlauf auswirken könnte. Die Entscheidung zum Therapiestart sollte jedoch bei jedem Patienten unter Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos sorgfältig geprüft werden.

#### Literatur:

- 1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.
- 2. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-1719.
- 3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018 May;32(5):1057-1069.
- 4. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosisfree and overall survival. Leukemia. 2021 Sep;35(9):2592-2601.
- 5. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020
- 6. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. Leukemia. 2022 May:36(5):1408-1411.
- 7. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021 Mar;8(3):e175-e184.
- 8. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022 Apr;9(4):e301-e311.

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Stegelmann Prof. Dr. med. Konstanze Döhner Klinik für Innere Medizin III Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin, Rheumatologie und Infektionskrankheiten Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 23 89081 Ulm www.uniklinik-ulm.de

# Radiosynoviorthese bei Hämophilie-Patienten

Die Hämophilie ist eine der häufigsten und ältesten vererbbaren Blutungsleiden. Ein Mangel bzw. Funktionsdefekt der Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A - Prävalenz 1:10.000) bzw. IX (Hämophilie B - Prävalenz 1:25.000) führt zu einer erhöhten Blutungsneigung bei betroffenen Patienten. Diese bluten selbst nach banalen Verletzungen stark oder entwickeln aufgrund von wiederkehrenden Blutungen - insbesondere in Gelenke - früh einen Gelenkschaden (hämophile Arthropathie) und sind dadurch deutlich in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Mit Hilfe der Radiosynoviorthese (RSO) können Blutungen gestoppt und entsprechende Schmerzen behandelt werden.

Bei der hämophilen Arthropathie handelt es sich um eine degenerative Veränderung der Gelenke, verursacht durch wiederholte Einblutungen und einer daraus resultierenden chronischen Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovialis). Die Arthropathie ist die häufigste klinische Manifestation der Hämophilie und betrifft vor allem das Ellenbogen-, Knie- und obere Sprunggelenk (Target-Gelenke). Auch andere große Gelenke wie das Schulter- und Hüftgelenk sind häufig von Einblutungen betroffen. Durch konsequente Vermeidung von Blutungen und eine gezielte Versorgung mit Faktorkonzentraten konnte die Anzahl der betroffenen Gelenke deutlich gesenkt und die Lebensqualität betroffener Patienten deutlich verbessert werden. Das wichtigste Therapieziel zur Vermeidung der hämophilen Arthropathie ist es, Blutungen zu unterbinden und im Fall einer Blutung diese schnellstmöglich zu erkennen und zu behandeln. Dafür stehen inzwischen neben den Faktor-VIII-Standardkonzentraten moderne rekombinante Faktorkonzentrate mit einer verlängerten Halbwertszeit zur Verfügung.

#### Die Therapie der hämophilen Synovitis/ Arthropathie

Unter einer hämophilen Synovitis versteht man eine Entzündung der Gelenkinnenhaut, die durch eine Gelenkeinblutung verursacht wird. Eine Synovitis kann akut auftreten oder chronisch verlaufen. Bei vermehrten Gelenkblutungen ist das Risiko für eine hämophile Arthropathie sehr hoch.

Eine der wichtigsten Therapiemaßnahmen ist eine ausreichende prophylaktische Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorpräparaten, um eine Synovitis erst gar nicht entstehen zu lassen. Für den Fall einer akuten bzw. chronischen Synovitis wird eine ausreichende Anhebung der Gerinnungsfaktorspiegel empfohlen (S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie AWMF 086/005).

Darüber hinaus sollten grundsätzlich bei Hämophilie-Patienten aufgrund ihres erhöhten Risikoprofils alle konservativen Therapieoptionen ausgeschöpft werden, bevor an eine operative Behandlung gedacht wird.

In Abstimmung mit dem Patienten wird anhand des klinischen Bildes, dem individuellen Leidensdruck und den persönlichen Wünschen entschieden, welche Therapie (konservativ/operativ) am sinnvollsten ist.

Die konservative Therapie der hämophilen Arthropathie hat den Erhalt von Gelenkfunktion und Muskelkraft sowie die Reduktion von Schmerzen zum Ziel. Dieses Ziel wird im Wesentlichen durch die Physiotherapie erreicht. Zudem besteht die Möglichkeit, dem betroffenen Patienten eine intensive Therapie im Rahmen einer stationären Rehabilitation anzubie-Zusätzlich kommen verschiedene Hilfsmittel, Bandagen und Orthesen - je nach Art und Lokalisation der Gelenkveränderungen - zum Einsatz.

Das Endstadium der hämophilen Arthropathie ist von einer schweren Gelenkzerstörung mit schmerzhaften Reizungen der Synovialmembran gekennzeichnet. In diesem Stadium ist ein künstlicher Gelenkersatz unumgänglich.

#### Radiosynoviorthese (RSO)

Bei chronischen Gelenkhautentzündungen durch immer wiederkehrende Gelenkeinblutungen, die nicht durch Schmerz- und/oder entzündungshemmende Medikamente zu beherrschen sind, hat sich die nuklearmedizinische Gelenktherapie (Radiosynoviorthese) bewährt (Abb. 1).

Bei der Radiosynoviorthese handelt es sich um eine lokale nuklearmedizinische Therapie, mit der die Synovitis effektiv behandelt werden kann. Durch den rechtzeitigen Einsatz der Radiosynoviorthese kann das Fortschreiten des Krankheitsgeschehens verlangsamt oder aufgehalten werden. Häufig ist durch die Radiosynoviorthese eine Operation des betroffenen Gelenkes vermeidbar oder kann verzögert erfolgen.

Die Radiosynoviorthese kann bei verschiedenen nicht bakteriellen Entzündungen der Gelenke eingesetzt werden kann. Dabei wird eine radioaktive Substanz in das Gelenk injiziert. Durch die lokale Strahleneinwirkung baut sich die entzündete Gelenkschleimhaut ab. Die Funktion des Gelenkes (Orthese) wird wieder hergestellt.



Dr. med. Barbara Boddenberg-Pätzold



Dr. med. Georg Goldmann



Abb. 1: Sonographie des rechten Kniegelenkes eines 3-jährigen Jungen mit schwerer Hämophilie A. Suprapatellarer Längsschnitt. Synovitis trotz über 1 Jahr erfolgter täglicher Faktorgabe. 3 Monate nach der RSO keine Blutung mehr, nur noch Faktorgabe 3x/Woche.

Jahrzehntelange Erfahrungen und Studien mit der RSO haben die immer wieder guten, teils auch sehr guten Erfolge gezeigt. 60 – 80 % der Patienten profitieren von der Behandlung. Die Ergebnisse sind umso besser, je weniger Gelenkzerstörung besteht. Der frühzeitige Einsatz der RSO ist somit wünschenswert.

Es handelt sich um eine nebenwirkungsarme Behandlung, deren Strahlenbelastung gering und mit Routine-Röntgenuntersuchungen zu vergleichen ist.

Am häufigsten findet die RSO Anwendung bei primär entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder sonstigen Erkrankungen, die eine direkte Entzündung der Gelenkschleimhaut hervorrufen.

Sehr früh wurde die nuklearmedizinische Behandlung auch bei Hämophilie-Patienten eingesetzt. Bei diesen Patienten führt die RSO zur Verödung und Vernarbung der Gelenkschleimhaut, so dass Gelenkblutungen gestoppt werden. Unterschiedliche Autoren sehen die RSO als Therapie der ersten Wahl bei wiederkehrender Synovitis an (Attila 2019).

Sollte es auch nach einer mehrfachen Radiosynoviorthese zu einer anhaltenden Entzündung der Gelenkschleimhaut kommen, muss die Möglichkeit einer Gelenkspiegelung (Arthroskopie) erwogen werden. Auch nach einer Radiosynoviothese ist eine operative Therapie möglich, wenn erforderlich, auch ein Gelenkersatz.

#### Synovitis-Behandlung:

Eine Synovitis kann, wenn entzündungshemmende Medikamente nicht ausreichen, als erste lokale Maßnahme durch eine Kortison-Injektion behandelt werden. Im Falle einer immer wiederkehrenden Synovitis kommt neben der Radiosynoviorthese alternativ eine operative Synovektomie (Schleimhautentfernung) entweder im Rahmen einer Arthroskopie oder durch offenes Ausräumen in Frage oder vormals auch eine chemische Verödung (Chemosynoviorthese). Jedes Verfahren hat spezifische Vor- und Nachteile.

Vorteil der RSO ist, dass es sich um eine nur einmalige Injektion handelt, die schnell durchzuführen und nahezu schmerzfrei ist. Ein Schnitt wie bei operativen Verfahren ist nicht nötig. Ein Blutungsrisiko ist praktisch nicht vorhanden – das gilt auch für Hämophilie-Patienten, wenn vorab ausreichend Gerinnungsfaktor substituiert wird.

#### Diagnostik

Der Nachweis einer Synovitis ist zur Entscheidung für eine RSO erforderlich:

Keine Synovitis – keine RSO! Durch körperliche Untersuchung werden Entzündungszeichen wie Schwellung, Überwärmung und Funktionsverlust gesucht und das Ausmaß der Schmerzintensität abgeschätzt.

Dabei ist es für den Hämophilie-Behandler wichtig, die Schmerzqualität zu beurteilen.

Der Entzündungsschmerz ist i.d.R. ein bohrender Dauerschmerz, der auch in Ruhe besteht. Wenn bereits eine Hämarthropathie vorliegt, können die vorhandenen Knorpelläsionen und Gelenkdestruktionen zu belastungsabhängigen Schmerzereignissen führen, die nach der Belastung schnell zurückgehen.

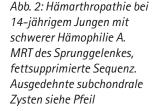
Für eine Strahlentherapie wie die RSO ist darüber hinaus ein bildgebender Nachweis der Synovitis erforderlich. (Abb. 1) Mittels Sonographie kann die Synovitis schnell und nebenwirkungsfrei dargestellt werden. In unklaren Fällen bzw. vor "eingreifender" Therapie wie Operation oder Strahlenbehandlung ist jedoch ein Untersucher-unabhängiges Verfahren sinnvoll. Meist wird die Kernspintomographie eingesetzt, auch zur Abklärung von intraund periartikulären Veränderungen in Sinne einer Hämarthropathie und z. B. subchonchralen Zysten (Abb. 2). Der Synovitis-Nachweis gelingt aber auch sehr sicher durch die Mehrphasen-Skelett-Szintigraphie. Der Vorteil dieser Untersuchung ist, dass das gesamte Skelett-System mittels eines Untersuchungsganges beurteilt werden kann. Somit kann auch eine Synovitis in einem nicht im Vordergrund stehenden Gelenk gefunden werden.

Der Nachweis der Synovitis kann bei Hämophilie erschwert sein, denn die entzündlichen Veränderungen können durch die Faktorgabe nahezu verschwinden. Studien haben aber zeigen können, dass trotzdem langfristig eine Hämarthropathie entstehen kann. Das muss als Hinweis darauf gewertet werden, dass trotz geringem Nachweis immer wieder Blutungen/Mikroblutungen entstehen, die jeweils einen Synovitisschub verursachen.

Die Indikation zur RSO wird vom Hämophilie-Spezialisten zusammen mit dem Nuklearmediziner und ggf. Orthopäden gestellt. Die Verantwortung für die Indizierung und die Behandlung selbst liegt haftungsrechtlich beim Nuklearmediziner, sodass dieser letztendlich entscheidet, ob die RSO sinnvoll ist bzw. durchgeführt werden kann.

Die Ergebnisse der RSO bei Hämophilie-Patienten sind sehr gut. Schmerz und Schwellung und insbesondere die Einblutungen ins Gelenk gehen zurück (DelaCortez-Rodriguez 2011).

Die besten Erfolge werden erreicht, wenn noch keine Hämarthropathie besteht. Die Knorpel- und Knochenschäden können unabhängig von der Blutungsneigung immer wieder zu Synovitis führen.





Aber auch wenn schon eine Hämarthropathie besteht, kann nicht selten eine Verbesserung der klinischen Situation durch die RSO erreicht werden.

Die RSO sollte somit frühzeitig ins Behandlungskonzept einbezogen werden, am besten schon im Kindesalter.

Die Aufklärung über das Therapieverfahren beinhaltet natürlich auch die Frage der Strahlenexposition und der diesbezüglichen Risiken.

Die RSO wird in Deutschland bei Hämophilie-Patienten je nach Gelenkgröße und mutmaßlicher Schleimhautdicke mit Yttrium-90 (Y-90) oder Rhenium-186 (Re-186) durchgeführt.

Diese Betastrahler haben eine hohe Energie bei nur kurzer Reichweite im Gewebe (0,3 bis wenige Millimeter). Das gelenkumgebende Gewebe wird somit nicht bestrahlt. Insbesondere Knorpelschäden sind nicht bekannt.

Da die injizierten Betastrahler von den oberflächlichen "Freßzellen" auf der Schleimhaut aufgenommen werden, kann kein oder kaum Radionuklid das Gelenk verlassen. Hierdurch ist die allenfalls geringe Strahlenexposition des Körpers zu erklären.

Keimdrüsen werden somit quasi nicht bestrahlt; die früher gültige Altersgrenze für die RSO ist nicht mehr aktuell.

Das Nuklid verbleibt nach Injektion hauptsächlich im Gelenk, das wurde durch Ganzkörper-Szintigraphien untersucht.

Weiße Blutkörperchen (Lymphozyten) sind empfindlich für Strahlenschäden. Sie wurden bei Patienten vor und nach der RSO untersucht, auch bei jungen Hämophilie-Patienten: es fanden sich nur selten geringe Veränderungen der Lymphozyten-Chromosomen, die sich in der Regel innerhalb eines Jahres zurückbildeten.

In Langzeit-Untersuchungen (Turkmen 2015, Infante-Rivard 2012) wurde kein erhöhtes Krebsrisiko gezeigt. Auch Hämophilie-Patienten, die als Jugendliche eine RSO erhalten hatten, zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe kein erhöhtes Malignom-Risiko (Lim 2017).

#### RSO bei Kindern

Die RSO ist für Kinder im Allgemeinen nicht zugelassen. Nur in besonderen Situationen wie bei immer wiederkehrenden Blutungen und Entzündungen bei Hämophilie kann sie auch im Kindesalter eingesetzt werden. Natürlich wird insbesondere bei Kindern sorgfältig abgewogen, welches Therapie-Verfahren angewendet werden sollte, und ob es Behandlungen ohne potentielles Strahlenrisiko gibt.

Das Argument für die frühzeitige Behandlung im Kindesalter ist die unweigerliche Entstehung von Gelenkzerstörung und entsprechendem Leidensweg, wenn die Blutungen und die Synovitis nicht zum Stillstand gebracht werden können.

Der Nutzen der RSO vor der Entwicklung einer Hämarthropathie überwiegt weit das geringe Strahlenrisiko wie oben beschrieben.

Bei Kindern ist die altersentsprechende Knochenreifung zu beachten. Die Wachstumsfugen sind noch nicht verknöchert. Der Punktionsweg muss sorgfältig gewählt werden (Abb 3).

Kleine Kinder werden i.d. R durch einen Anästhesisten sediert, damit sie die Injektion tolerieren. Das Radionuklid muss sicher in die Gelenkhöhle injiziert werden

Der Termin für die RSO bei einem Kind erfordert somit auch neben dem Intervall der Nuklidbestellung und der Raumreservierung eine minutiöse Lo-

Auch bei Erwachsenen mit Hämarthropathie und fortgeschrittenen knöchernen Veränderungen kann die Gelenkpunktion erschwert sein. Es empfiehlt sich somit, die RSO in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung und am besten mit Kenntnis der Besonderheiten bei Hämophilie durchführen zu lassen.

#### Nach der RSO

Nach der RSO wird, wie bei anderen Grunderkrankungen, das Gelenk für 2 Tage ruhiggestellt, um einen Abtransport des Nuklids zu verhindern.

In welcher Höhe und Frequenz die begleitende Gabe von Gerinnungsfaktoren erfolgen muss, entscheidet der Hämophilie-Behandler. In der aktuellen Leitlinie "Synovitis bei Hämophilie" (AWMF 086/005) wird eine intensivierte Faktorgabe für 3 Monate nach der RSO empfohlen. Das deckt den Zeitraum der Abheilung der Gelenkschleimhaut ab.

Komplikationen sind sehr selten nach der RSO. In einigen Fällen kann es zu einem Entzündungsschub kommen, der ein oder zwei Tage anhält und meist gut mit nicht-steroidalen Antirheumatika behandelt werden kann. Gelenkinfektionen durch die Injektion kommen allenfalls unter 1 % der Fälle vor.

Die Wirkung der RSO tritt in der Regel innerhalb von 4 - 6 Monaten nach dem Eingriff ein, bei Hämophilie-Patienten erfahrungsgemäß relativ spät. Die Bestrahlung und die Abheilung der Synovitis bedingt diese lange Latenz.

Wenn weiterhin eine Synovitis besteht, kann die RSO nach 6 Monaten oder später wiederholt werden.

#### **Fazit**

Die Radiosynoviothese ist ein effektives, nebenwirkungsarmes Verfahren zur Behandlung der Synovitis bei Hämophilie und den wiederkehrenden Gelenkblutungen. Die besten Ergebnisse lassen sich erreichen, wenn noch keine oder nur geringe Knorpel-/Knochenschäden im Sinne einer Hämarthropathie bestehen. Die RSO sollte frühzeitig in das Behandlungskonzept eingebunden werden. Potentielle strahlenbedingte Neben- oder Nachwirkungen sind in der Regel nicht zu erwarten. Nutzen und Risiken müssen jedoch insbesondere bei Kindern sorgfältig abgewogen werden.

In einem Deutschland-weiten Netzwerk haben Nuklearmediziner zusammengeschlossen (www.rso-exzellenznetz.de), die sich auf die RSO und auch auf die Behandlung von Hämophilie-Patienten spezialisiert haben.



Abb. 3: Punktion des rechten Ellenbogens bei 5-jährigem Jungen mit schwerer Hämophilie A vor der RSO. Gelenkbildendes Capitulium humeri ist noch nicht vollständig verknöchert, Epiphysenfugen sind sichtbar. Gute intraartikuläre Kontrastmittelverteilung.

- Dr. med. Barbara Boddenberg-Pätzold Fachärztin für Nuklearmedizin Nuramed Köln-West Max-Planckstr. 27A 50858 Köln www.praxis-nuramed.de RSO Exzellenznetz www.rso-exzellenznetz.de
- Dr. med. Georg Goldmann Oberarzt Hämophiliezentrum Universitätsklinikum Bonn Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin Venusberg-Campus 1 53127 Bonn www.ukbonn.de
- Weitere Informationen www.myhaemophilie.org www.curiumpharma.com/de

# Adultes Still-Syndrom:

### Neue Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

#### 1. Einleitung

Das adulte Still-Syndrom (engl. Adult-onset Still's Disease, AOSD) zählt mit einer geschätzten Inzidenz von unter 1:100.000 zu den seltenen Erkrankungen. Die Ursache ist unbekannt. Pathogenetisch kommt es durch verschiedene entzündliche Auslöser wie z. B. Infekte zu einer unkontrollierten systemischen Entzündungsreaktion. Typischerweise ist das klinische Bild durch intermittierendes Fieber verbunden mit einem lachsfarbenen Exanthem, Arthralgien oder Arthritis gekennzeichnet. Das AOSD ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden, insbesondere infolge lebensbedrohlicher Komplikationen wie dem Makrophagenaktivierungssyndrom. Zur Diagnostik und Therapie der Erkrankung hat die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) kürzlich erstmalig Leitlinien herausgegeben. In diesem Beitrag sollen das AOSD näher charakterisiert und die praktische Anwendung der Leitlinien erläutert werden.

#### 2. Pathogenese

Nach aktuellem Verständnis der Pathogenese verursachen entzündliche Auslöser wie beispielsweise Infektionen, Impfungen oder endogene Trigger eine Aktivierung angeborener Entzündungsrezeptoren (z. B. der Toll-like-Rezeptoren in Makrophagen und dendritischen Zellen), wodurch eine Entzündungskaskade ausgelöst wird, an der unter anderem Typ-1-Interferone aus Makrophagen und dendritischen Zellen, neutrophile Granuloyzten mit NETose und Inflammasom-Aktivierung und konsekutiv die Expressionssteigerung zahlreicher proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL)-1, IL-6 und IL-18 beteiligt sind. Das Zytokinmilieu begünstigt eine Th17-Differenzierung und inhibiert die Immunmodulation durch regulatorische T-Zellen. Eine Reduktion von NK-Zellen trägt darüber hinaus wahrscheinlich durch hierdurch verminderte Apoptoseinduktion zu einer enthemmten T-Zell- und Makrophagenaktivierung bei.

#### 3. Klinische Symptomatik und Komplikationen

Charakteristisch für das adulte Still-Syndrom ist eine Symptomkonstellation mit intermittierendem Fieber (eine oder mehrere Fieberspitzen > 38,5°C pro Tag im Wechsel mit normaler Körperkerntemperatur; im Median 100 % der Fälle), Arthralgien (95 %) und typischerweise flüchtigem generalisiertem Exanthem (78 %). Mit absteigender Häufigkeit werden darüber hinaus Arthritiden, Pharyngodynie, Lymphadenopathie, Myalgien oder eine Hepatosplenomegalie beobachtet. Das Verteilungsmus-

ter der Gelenkbeschwerden ähnelt dabei am ehesten der rheumatoiden Arthritis mit der häufigsten Beeinträchtigung im Bereich der Knie- (69 %), Hand- (64 %), Sprung- (52 %), MCP- und PIP-Gelenke (ca. 50 %) und Ellenbogen (46 %). Der Beginn der Erkrankung ist meist akut. Das AOSD verläuft am häufigsten polyzyklisch, d.h. in mehreren, zeitlich versetzten Schüben (45 %), etwas seltener monozyklisch (35 %) oder chronisch-persistierend (20 %). Komplikationen sind insgesamt mit einer hohen allgemeinen Krankheitsaktivität des AOSD vergesellschaftet.

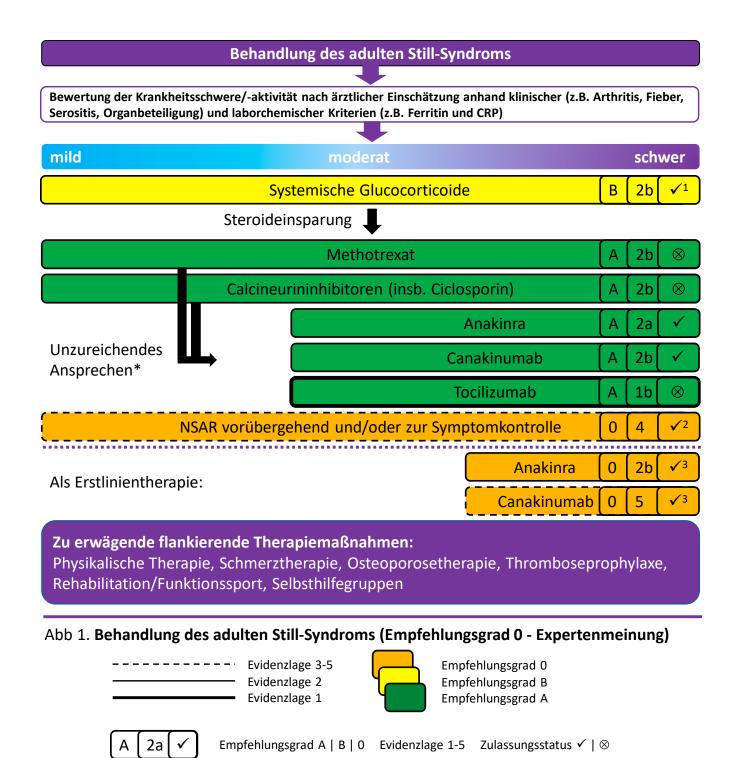
Eine gefürchtete Komplikation mit hoher Letalität ist das Makrophagenaktivierungssyndrom. Hierbei kommt es vermittelt durch einen Zytokinsturm zu Zytopenien, persistierendem Fieber und Beeinträchtigung von weiteren Organfunktionen inkl. neurologischer Symptome. In letzter Zeit wird zunehmend die Lungenbeteiligung bei AOSD als prognoserelevante Organbeteiligung erkannt. Diese kann sehr vielgestaltig sein (z. B. septal, peribronchial, parenchymatös, Milchglastrübungen) und daher diagnostische Probleme bereiten. Auch eine Perimyokarditis ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Seltener wird, insbesondere bei andauernder und unbehandelter Krankheitsaktivität, die Komplikation einer AA-Amyloidse (<1 %) beobachtet.

#### 4. Laborveränderungen

Praktisch alle Patienten weisen erhöhte CRP-Werte und stark erhöhte Ferritinwerte auf. Leider sind beide Laborwerte nicht ausreichend spezifisch für die Diagnosestellung. Insbesondere Ferritinwerte bis zum Fünffachen des oberen Normwertes sind häufiger durch Tumore, Infektionen und Situationen mit Eisenüberladungen verursacht, als durch ein AOSD. Mit steigenden Grenzwerten erhöht sich die Spezifität allerdings wieder: so lagen bei Ferritinwerten über 5000 ng/ml in einer Studie beispielsweise Spezifität und Sensitivität für die Diagnose eines ASOD bei 92 % bzw. 62 %. Die Messung eines erniedrigten Anteils des hypoglykosylierten Ferritins ist der Ferritinbestimmung möglicherweise überlegen, in Deutschland aber praktisch nicht verfügbar. Zukünftig könnte die Detektion eines erhöhten IL-18-Spiegels wertvolle Zusatzinformationen liefern, da es in Studien auch Abgrenzungen z. B. gegenüber einer Sepsis und anderen rheumatologischen Erkrankungen ermöglicht hat. Auch hier ist die Verfügbarkeit allerdings noch eingeschränkt. In der Detektion des Makrophagenaktivierungssyndroms im Zuge eines AOSD sind darüber hinaus noch abfallende Leukozyten- (insb. Lymphozyten), Erythroytzen- und Thrombozytenzahlen, stark erhöhte Triglyceride, LDH, Transaminasen und erniedrigtes



Prof. Dr. med. Stefan Vordenhäumen



Fibrinogen von Bedeutung. Molekulargenetische Untersuchungen werden zum aktuellen Zeitpunkt routinemäßig nicht empfohlen, können aber der Abgrenzung gegenüber alternativ erwogenen periodischen Fiebersyndromen oder anderen seltenen Differentialdiagnosen im Einzelfall dienen.

#### 5. Diagnose und Aktivitätseinschätzung

Ein einzelnes validiertes und konsentiertes Instrument zur klinischen Diagnose eines AOSD oder zur Aktivitätseinschätzung existiert bislang nicht. Die DGRh-Leitlinien empfehlen daher die Diagnose eines AOSD anhand der charakteristischen Kombination aus klinischer Symptomatik, erhöhten CRP- Abbildung Behandlung des AOSD: Nach Krankheitsaktivitätseinschätzung erfolgt in der Regel eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (1 Zulassung besteht für aktive Phase rheumatischer Systemerkrankungen) und zur Glukokortikoideinsparung mit Methotrexat (MTX) oder Calcineurininhibitoren (CNI), bei höherer Krankheitsaktivitätseinschätzung auch mit Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab. \* Bei fehlendem Ansprechen auf MTX/CNI sollten entweder Anakinra oder Canakinumab oder Tocilizumab sequentiell eingesetzt werden, ggf. auch in geringeren Krankheitsaktivitätsstadien. NSAR (<sup>2</sup> Zulassung besteht für Schmerzen und Fieber), nachrangig andere Analgetika und Antipyretika können vorübergehend und/oder zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. In der Erstlinientherapie können bei schweren Krankheitsverläufen auch Anakinra und Canakinumab eingesetzt werden (3 Zulassung besteht hierbei nach Einsatz von Glukokortikoiden und NSAR, bzw. bei Anakinra zusätzlich bei moderater bis hoher Krankheitsaktivität). An flankierenden Therapiemaßnahmen können u.a. physikalische Therapie und Schmerztherapie eingesetzt werden. Evidenzgrad 5, Konsens zum Therapieschema 100 % (Expertenkonsens). ©Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Major Kriterien	Fieber > 39°C für ≥ 1 Woche
	Arthralgien oder Arthritis für ≥ 2 Woche
	Typisches Exanthem
	Leukozytose > 10.000 / μl mit > 80 % Neutrophilen Granulozyten
Minor Kriterien	Pharyngodynie
	Rezente, signifikante Lymphadenopathie
	Hepatomegalie oder Splenomegalie
	Transaminasenerhöhung
	Negativer ANA-Immunfluoreszenztest und negativer Rheumafaktor
Exklusionskriterien	Infektionen
	Malignität
	Andere rheumatische Erkrankungen

Tabelle 1: Yamaguchi-Klassifikationskriterien für AOSD Klassifikation als AOSD erfordert ≥ 5 Kriterien, von denen 2 Major-Kriterien sein müssen.

und Ferritinwerten zu stellen, nachdem Neoplasien, Infektionen und andere rheumatische Erkrankungen als Ursache ausgeschlossen wurden. Unterstützend können die Yamaguchi-Klassifikationskriterien berücksichtigt werden (Tabelle 1).

Der notwendige Umfang der Ausschlussdiagnostik ist nicht abschließend geklärt und orientiert sich an der klinischen Präsentation. Je nach vorliegender Symptomatik kommen eine Kombination aus Routine- und immunologischen Laborparametern (Differentialblutbild, Komplementfaktoren, Procalcitonin, Immunphänotypisierung, Blutkulturen, Infektionsserologien und Autoantikörperdiagnostik usw.), sonographische Verfahren (Abdomensonographie, transthorakale u./o transösophageale Echokardiographie), CT- und MRT-Diagnostik ggf. inkl. PET-CT) bis hin zu Gewebs- und Organbiopsien (Haut, Schleimhaut, Lymphknoten, Knochenmark, Leber) zum Einsatz. Die Aktivitätseinschätzung des AOSD wird ebenfalls anhand der vorliegenden klinischen

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Stefan
Vordenbäumen
Chefarzt Klinik für Innere Medizin
und Rheumatologie
St. Elisabeth-Hospital
Hauptstr. 74-76
40668 Meerbusch-Lank
www.rrz-meerbusch.de
und
Poliklinik für Rheumatologie & HillerForschungszentrum Rheumatologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf.de

©Abb. Prof. Vordenbäumen: St. Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank

■ Weitere Informationen https://dgrh.de

Domäne	Punkte
Fieber	1
Exanthem	1
Pleuritis	1
Pneumonie	1
Perikarditis	1
Hepatomegalie oder erhöhte Transa- minasen	1
Splenomegalie	1
Lymphadenopathie	1
Leukozytose > 15 / nl	1
Pharyngodynie	1
Myalgie	1
Abdominelle Schmerzen	1

Tabelle 2: Systemic Score nach Pouchot

Symptomatik und der Laborparameter vorgenommen. Hierbei kann der Systemic Score nach Pouchot (Tabelle 2) zur Orientierung dienen, der jedoch wichtige Komplikationen wie das Makrophagenaktivierungssyndrom nicht berücksichtigt.

#### 6. Therapie

Mit Verweis auf die eingeschränkte Evidenzlage bei der seltenen Erkrankung schlagen die DGRh-Leitlinien zum AOSD ein an die Krankheitsaktivität angepasstes Therapieschema vor (Abbildung). Systemische Glukokortikoide sollten zur Akuttherapie eingesetzt werden. Zur Glukokortikoideinsparung werden bei geringer Krankheitsaktivität Methotrexat oder Calcineurininhibitoren (in der Regel Cyclosporin A) empfohlen. Bei fehlendem Ansprechen auf systemische Glukokortikoide und Methotrexat oder Cyclosporin A werden Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab empfohlen. Anakinra und Canakinumab können bei hoher Krankheitsaktivität auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Eine Zulassung für die Behandlung des AOSD besteht dabei allerdings in Deutschland nur für Anakinra (nach Glukokortikoidund NSAR-Versagen, alternativ auch vorher bei moderater bis hoher Krankheitsaktivität) und Canakinumab (nach Glukokortikoid- und NSAR-Versagen).

#### 7. Zusammenfassung

Das AOSD ist eine seltene, autoinflammatorische Erkrankung mit erhöhter Mortalität, welche klassischerweise durch intermittierendes Fieber, Arthralgien und Arthritis sowie ein flüchtiges Exanthem charakterisiert ist. Die Diagnose beruht auf der typischen Symptomkonstellation nach Ausschluss alternativer Ursachen im Zusammenhang mit erhöhten Entzündungsparametern. Therapeutisch werden in Abhängigkeit des Schweregrades Prednisolon, Methotrexat, Cyclosporin A, Anakinra, Canakinumab und/oder Tocilizumab eingesetzt. Für eine detaillierte Darstellung und Diskussion der Empfehlungen stehen die Leitlinien online und in der Zeitschrift für Rheumatologie zur Verfügung.

#### 8. Ausgewählte Literatur

Vordenbäumen S, Feist E, Rech J, Fleck M, Blank N, Haas JP, Kötter I, Krusche M, Chehab G, Hoyer B, Kiltz U, Fell D, Reiners J, Weseloh C, Schneider M, Braun J. DGRh-S2e-Leitlinie: Diagnostik und Thearpie des adultes Still-Syndroms (AOSD). Z Rheumatol. 2022 Dec;81(Suppl 1):1-20. doi: 10.1007/s00393-022-01276-4

Vordenbäumen S, Feist E, Rech J, Fleck M, Blank N, Haas JP, Kötter I, Krusche M, Chehab G, Hoyer B, Kiltz U, Fell D, Reiners J, Weseloh C, Schneider M, Braun J. Methodenreport zur DGRh-S2e-Leitlinie: Diagnostik und Thearpie des adultes Still-Syndroms (AOSD). Z Rheumatol. 2022 Dec;81(Suppl 1):21-27. doi: 10.1007/s00393-022-01277-3

Vordenbäumen S, Feist E. Adultes Still-Syndron: Diagnose und Therapie unter Berücksichtigung der neuen DGRh-S2e-Leitlinie. Z Rheumatol. 2022 Dec 14. doi: 10.1007/s00393-022-01293-3 DGRh-S2e-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms auf der AWMF-Homepage: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-011

Weitere Literatur beim Autor

# Die Vagusnervstimulation:

### Therapieoption bei schweren, therapieresistenten Depressionen

Die Depression ist eine behandlungsbedürftige Erkrankung, die in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt wird. Die schwerste Verlaufsform einer Depression, die sogenannte "therapieresistente Depression (TRD)" wird bei Nichtansprechen auf zwei medikamentöse Behandlungsversuche mit Antidepressiva verschiedener Wirkstoffklassen (Thase und Rush 1995) diagnostiziert. Das Nichtansprechen auf eine pharmakologische antidepressive Therapie stellt eine der wichtigsten klinischen Herausforderungen im Management der depressiven Störungen dar. Bleibt eine Leitlinien-gerechte pharmakologische und psychotherapeutische Behandlung erfolglos, sind ergänzende Stimulationsverfahren, wie z. B. die Vagusnerv-Stimulationstherapie von besonderer therapeutischer Relevanz.

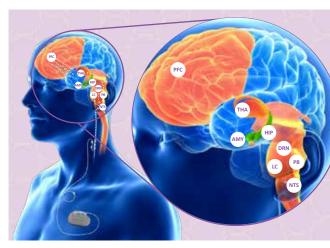


Abbildung 1: Projektionskerngebiete des Vagusnervs Copyright: LivaNova PLC, London

#### **Einleitung**

Depressionen zählen zu den häufigen psychischen Erkrankungen. Der Leidensdruck betroffener Patienten ist groß. Das Risiko an einer Depression zu erkranken (Lebenszeitprävalenz) liegt in Deutschland bei 16 – 20 %. Die Depression präsentiert sich mit einer für den Patienten extrem belastenden und individuell unterschiedlichen Symptomatik und ist nicht selten mit Suizid und Mortalität assoziiert. Bei der Depression handelt es sich um ein multikausales Geschehen. Die Ursachen, die letztendlich zu einer klinisch relevanten Depression führen, sind noch nicht vollständig geklärt. Neben einer genetischen Disposition sind externe Triggerfaktoren wie z. B. andauernde emotionale Belastungssituationen, Stress oder schwere Krankheit bekannt. Die Erkrankung ist häufig von stationären Aufenthalten, Frühverrentungen und einer allgemein eingeschränkten Lebensqualität gekennzeichnet. Mit Diagnosestellung einer TRD können zuerst eine Dosiseskalation, eine Kombinationstherapie oder ein Augmentationsverfahren versucht werden. Wenn diese Therapiemaßnahmen versagen, sollte dem Patienten die Möglichkeit einer Stimulationsmethode des Vagusnnervs (VNS-Therapie/VNS Therapy™) angeboten werden.

Die VNS-Therapie ist eine in den USA und Europa seit Jahrzehnten etablierte und Evidenz-basierte Behandlungsoption für Patienten mit einer TRD bzw. für Patienten, die auf Medikamente allein nicht ausreichend ansprechen. Wie andere Stimulationsverfahren auch, wird die Vagusnervstimulation als Zusatztherapie eingesetzt. Die VNS-Therapie ist bereits seit 1994 in Europa und seit 1997 in den USA für die Behandlung der medikamentös therapierefraktären Epilepsie zugelassen [Toffa et al., 2020]. Im Jahr 2001 erfolgte die CE-Zulassung der VNS Therapy™ in Europa für die Behandlung von Patienten mit chronischer oder rezidivierender Depression oder für Patienten, welche die aktuelle Depressionsbehandlung nicht tolerieren [Young et al., 2020]. Im Jahr 2005 wurde die VNS Therapy™ in den USA zur Behandlung der schwer zu behandelnden Depression bei Patienten über 18 Jahren zugelassen, die auf mindestens vier antidepressive Behandlungsstrategien nicht adäquat respondiert haben [Johnson et al., 2018].

#### Die Vagusnervstimulation

Das Vagusnerv-Therapie-System ist für die Behandlung chronischer oder rezidivierender Depressionen bei Patienten indiziert, die sich in

einer schweren behandlungsresistenten oder behandlungsintoleranten depressiven Episode befinden.

Der Vagusnerv ist mit Gehirnbereichen verbunden, die u. a. die Stimmungslage steuern. Das Therapie-System gibt konstant milde elektrische Impulse direkt an den Vagusnerv im Halsbereich ab. Der batteriebetriebene Generator wird unterhalb des Schlüsselbeins subkutan implantiert und über eine flexible, spiralförmige Platinelektrode (immer) mit dem linken Vagusnerv im Halsbereich verbunden. Die Implantation erfolgt unter Vollnarkose. Nach abgeschlossener Wundheilung (ca. 14 Tage) kann mit der elektrischen Stimulation begonnen werden. Dabei wird der Vagusnerv in regelmäßigen Abständen (z. B. alle 5 Minuten für 30 Sekunden) elektrisch stimuliert und aktiviert. Die verwendeten Stromstärken sind relativ niedrig (1-2 mA) und werden Patienten-spezifisch von dem behandelnden Arzt festgelegt. Dazu wird der Generator postoperativ extern mit einem Computer/ Tablet und einer Programmiereinheit ("Wand") vom Arzt telemetrisch eingestellt. Auch nach der Implantation ist eine weitere psychiatrische Betreuung des Patienten (u. a. zur individuell angepassten Einstellung) unabdingbar.

Durch die Stimulation des Vagusnervs kommt es zu einer zentralen Aktivierung anti-inflammatorischer Signalwege (z. B. zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die unter anderem für die Cortisol-Produktion und -Ausschüttung verantwortlich ist) und zu einer peripheren parasympathischen Hemmung von Entzündungsmediatoren [Borovikova et al., 2000]. Letzteres konnte bei einigen Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis [Koopman et al., 2016] oder der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung



Prof. Dr. med. Bernhard Baune

Morbus Crohn [Bonaz et al., 2016] aufgezeigt werden. Diese Studien sind auch Grundlage der Diskussion, ob eine Modulation, der mit Depressionen assoziierten, subklinischen Inflammation ein therapeutisches Wirkprinzip der VNS-Stimulation darstellen könnte [Corcoran et al., 2005].

Bei Patienten mit Depression wird u. a. eine interhemisphärische funktionelle und metabolische Dysbalance beschrieben [Conway et al., 2013]. Durch moderne bildgebende Verfahren (FDG-PET) konnte gezeigt werden, dass im Verlauf der Therapie bei VNS-Respondern eine Reduktion des rechtshemisphärischen Glukosemetabolismus im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und eine Steigerung des linkshemisphärischen Glukosemetabolismus eintreten kann, was auf eine Regulation der Dysbalance als Wirkmechanismus hindeuten könnte [Nahas et al.,2007].

Betrachtet man die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien, so gibt es Hinweise darauf, dass der Therapieerfolg der VNS-Stimulation erst im längerfristigen Verlauf (3-12 Monate) eintritt, dann aber mit zunehmender Therapiedauer weiter ansteigt [Aaronson et al., 2017]. Kurze Beobachtungszeiträume (bis zu 10 Wochen) brachten meist niedrige Responderraten bzw. nicht-signifikante Effektstärken hervor [Rush et al., 2005].

Diese und andere klinische Beobachtungen lassen vermuten, dass der Wirkmechanismus der VNS-Therapie möglicherweise neuronale Plastizitätsprozesse in Gang setzt. So wurden in jüngerer Zeit bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie fMRT Studien zur Veränderung einer funktionellen und metabolischen Konnektivität veröffentlicht, die den Schluss erlauben, dass die VNS-Therapie bei VNS-Respondern zu einer Reorganisation der Hirnstamm-kortikalen bzw. thalamokortikalen Konnektivität führt [Zhu et al., 2020; Ibrahim et al., 2017; Bartolomei et al., 2016]. In welchem Maße dies auch bei Depressionen eine Rolle spielt, muss in weiterführenden klinischen Studien geklärt werden.

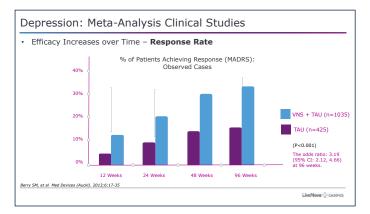
Wie die meisten medikamentösen oder operativen Therapiemaßnahmen, kann auch die Vagusnerv-Stimulation mit Nebenwirkungen einhergehen. Die unerwünschten Nebenwirkungen von Psychopharmaka wie z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, sexuelle Funktionsstörungen, Gewichtszunahme und Einschränkungen der Kognition sind bei der VNS-Therapie auszuschließen.

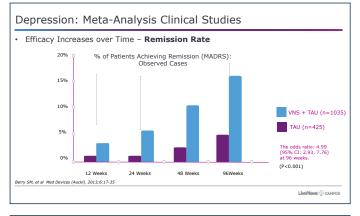
Die Implantation eines VNS-Systems ist mit nur geringen chirurgischen Risiken wie z. B. einer postoperativen Wundinfektion verbunden, der in der Regel sehr schnell und effektiv mit einer gezielten Antibiose begegnet werden kann. Die häufigsten Stimulations-bedingten Begleiterscheinungen sind Heiserkeit, Husten oder eine vorrübergend als erschwert empfundene Atmung während der kurzen elektrischen Stimulationsphasen. Seltener sind Atem- und Schluckstörungen sowie Hals- oder Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen klingen bei fast allen Patienten ohne besondere Behandlung wieder ab [Morris et al., 1999; Ben-Menachem et al., 2001]. Das VNS-System ist als "bedingt MRT-tauglich" für 1,5T und 3T Scanner zugelassen [LivaNova, VNS Therapy MRI Guidelines, 2020].

Zu berücksichtigende Kontraindikationen einer VNS-Implantation sind der Zustand nach linksseitiger Vagotomie, die Therapie mit therapeutischem Ultraschall (diagnostischer Ultraschall ist uneingeschränkt anwendbar) sowie spezielle Elektrotherapien, bei denen der Körper des Patienten (und damit der implantierte VNS-Generator) einem Strom- bzw. Energiefeld ausgesetzt wird (z. B. hydroelektrisches Vollbad, Transkutane Elektrische Nerven-Stimulation etc.).

#### Wissenschaftliche Studien zur VNS Therapy™

Eine Meta-Analyse von Berry und Kollegen (2013) fasst die Ergebnisse von 6 pivotalen, prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der VNS-Therapie bei Depression zusammen. Alle eingeschlossenen Patienten (n=1460) hatten zum Zeitpunkt des Studieneintritts eine nicht-psychotische, behandlungsresistente Depression mit wiederkehrenden oder einzelnen Episoden oder litten an einer nicht-psychotischen, schweren depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Erkrankung (bipolar-I oder -II). Das Ziel dieser Meta-Analyse war eine wissenschaftliche Bewertung der Responderund Remissionsraten bei Patienten, die mit Standardbehandlung allein ("Treatment-As-Usual", TAU) oder mit Standardbehandlung plus VNS Therapy™ (TAU+VNS) behandelt wurden. Insgesamt enthält die Meta-Analyse zwei randomisierte Studien, wobei eine Studie unterschiedliche Stimulations-Intensitäten verglich (D-21), und die zweite Studie (D-02) zwei unterschiedlichen Therapieansätze mit TAU versus TAU+VNS evaluierte. Weiterhin wurden in dieser Meta-Analyse zwei einarmige, offene Studien (TAU+VNS) mit jeweils 12 Wochen Akutphase, gefolgt von 12 bzw. 24 Monaten Langzeitbeobachtung (D-01; D-03) und eine TAU-Studie (D-04) eingeschlossen. Zudem fließt eine nicht-randomisierte Registerstudie (D-23) in die Meta-Analyse ein, welche ebenfalls TAU mit TAU+VNS vergleicht.





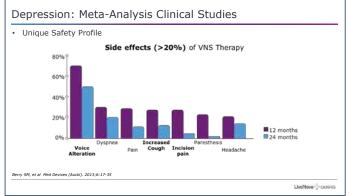
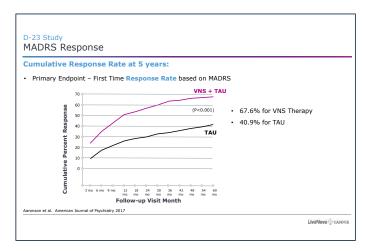


Abbildung 2: Responder- und Remissionsraten der Studien-Kohorten sowie Nebenwirkungsprofil der VNS Therapy™ (nach Berry et al.; 2013)



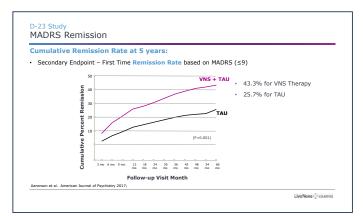


Abbildung 3: Langzeit-Responder- und -Remissionsraten der Studien-Kohorten der VNS Therapy™ (nach Aaronson et al., 2017)

Die Responderraten basieren auf der Verwendung der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) und der Clinical Global Impression Improvement Scale (CGI-I). Die Remissionsraten basieren allein auf der MADRS. Die Sicherheit der VNS-Therapy™ wurde basierend auf unerwünschten Ereignissen (AEs) bewertet, die für alle Patienten nach der Implantation und bei jeder regulären Nachsorgeuntersuchung während der Studiendauer gemeldet wurden (Abb. 2).

Die Registerstudie D-23 [Aaronson et al.; 2017] untersuchte im Langzeitverlauf von 5 Jahren die klinischen Ergebnisse von 494 schwer zu behandelnden Depressions-Patienten. Sowohl die Responderraten als auch Remissionsraten waren signifikant größer in der mit VNS Therapy behandelten Kohorte (Abb. 3). Beachtenswert ist auch der Aspekt des Effektzuwachses durch die VNS-Stimulationsbehandlung bei der Patientengruppe, die zuvor von einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) profitiert hatte. Die zusätzliche Anwendung der VNS-Therapie konnte bei diesen Patienten die kumulative Responderrate steigern (Abb. 4).

Weiterhin wurde der positive Einfluss der VNS Therapy™ auf die EKT als Akut- bzw. Langzeitbehandlung einer schwer behandelbaren Depression beobachtet, da eine EKT häufig mit Nebenwirkungen assoziiert ist, welche die Patientenakzeptanz verringern.

In einer Fallserie von Aaronson et al, konnte bei 10 Patienten mit TRD gezeigt werden, dass die VNS Therapy™ eine hilfreiche Therapieoption darstellt: 8 von 10 Patienten benötigten während des zweijährigen Beobachtungszeitraums keine akute EKT-Behandlung mehr, und bei allen Patienten kam es zu einer Verringerung der Krankenhausaufenthalte und zu einer Besserung des CGI-Scores [Aaronson et al.; 2021].

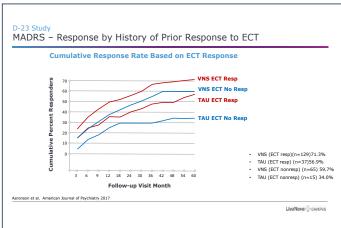


Abbildung 4: Effektzuwachs durch die VNS Therapy™ bei Patienten, die zuvor eine EKT erhielten (nach Aaronson et al., 2017)

Eine weitere Sub-Analyse der Registerstudie D-23 verglich auch die Veränderung der Lebensqualität der Patienten mit einer schwer zu behandelnden Depression, welche eine begleitende VNS Therapy™ erhielten (TAU+VNS). Im Vergleich zur Standardbehandlung allein, verbesserte die adjunktive VNS-Stimulation die Lebensqualität signifikant. Diese Verbesserung war dauerhaft und wurde auch bei Patienten gemessen, die nach MADRS-Score sogar als Nicht-Responder eingestuft waren [Conway et al.; 2018].

Studien von Aaronson et al. von 2017 zeigen neben der Wirksamkeit der VNS-Therapie erste wichtige Hinweise auf eine Reduktion von Mortalitäts- und Suizidalitätsraten.

#### **Fazit**

Die VNS-Therapie ist eine wirksame Behandlungsmethode bei schwer zu behandelnder Depression, die vor allem dann in Erwägung gezogen werden sollte, wenn eine Leitlinien-gerechte Therapie (inkl. EKT) erfolglos oder unbefriedigend geblieben ist. Aus klinischer Perspektive ist die Vagusnervstimulation eine wichtige langfristige Therapieoption für Patienten mit schwer behandelbarer Depression, die eine hohe Akzeptanz bei betroffenen Patienten zeigt und sich durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet.

Heute gilt die VNS-Therapie in Fachkreisen als Evidenz-basierte Therapie, die eine klare Position in den Behandlungsleitlinien einnimmt.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Bernhard Baune, MPH, MBA, FRANZCP Universitätsklinikum Münster Direktor Klinik für Psychische Gesundheit Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster https://web.ukm.de

■ Weitere Information www.leitlinien.de/themen/depression www.livanova.com/depression/de



# Klinische Relevanz des C-reaktiven Proteins (CRP)

### Diagnostischer Marker und aktives Entzündungsprotein

Zusammenfassung: Die Forschungsaktivitäten zum C-reaktiven Protein haben neue und grundlegende Ergebnisse geliefert. So wurde das CRP zunächst als allgemeiner Biomarker für Entzündungen und Infektionen entdeckt und in der klinischen Praxis etabliert. In einem zweiten Schritt wurde CRP, das häufig in chronisch minimal erhöhten Konzentrationen vorliegt, als stabiler und prognostischer Faktor für kardiovaskuläre und zerebrale Erkrankungen bei gesunden Personen herausgearbeitet. In der dritten Stufe wurde CRP als Mediator oder sogar Auslöser von Gewebezerstörung beim Menschen identifiziert. Als urtümliches Protein des angeborenen Immunsystems leitet CRP die Entsorgung von Zellen ein und reagiert auf beinahe jedwede Veränderung der Gewebehomöostase. Aus der Perspektive einer optimal gestalteten Energiebilanz des Körpers scheint es in erster Linie

schwer verständlich, weshalb der Körper bei einer signifikanten Organischämie große Mengen an CRP in der Leber erzeugt. Die Evolution hat sicherlich nicht beabsichtigt, dass es sich dabei lediglich um einen nützlichen Biomarker für die heutige Medizin handelt. Einleuchtender ist die Hypothese, dass bei einer signifikanten Organischämie das betroffene Gewebe für Sekundärinfektionen beseitigt werden soll. Dies ist bei äußeren Wunden sinnvoll, bei inneren, aseptischen Wunden wie Herz- oder Hirninfarkten jedoch schädlich. Die Anerkennung von CRP als Mediator oder aktives Entzündungsprotein bietet die aussichtsreiche Möglichkeit, CRP bei überschießenden Entzündungsreaktionen durch CRP-Apherese schnell und effizient aus dem Körper zu entfernen und damit der Gewebezerstörung deutlich entgegenzuwirken.



Dr. med. Wolfgang Ries



Dr. med. Fabrizio Esposito

CRP spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von entzündungsbedingten Gewebeschäden. Das C-reaktive Protein aktiviert (wie Antikörper) das Komplementsystem über den klassischen Weg und Makrophagen über Fc-Rezeptoren. Daher bindet CRP, wie auch Antikörper, an Fc-Rezeptoren. Das C-reaktive Protein ist das bekannteste Akute-Phase-Protein. Entzündungen oder Infektionen gehen beim Menschen in der Regel mit einem Anstieg der CRP-Konzentration im Blut einher, weshalb CRP im klinischen Alltag als aussagekräftiger Biomarker genutzt wird. CRP kann die Initiierung der Phagozytose durch Markierung geschädigter Zellen vermitteln. Dieses Markieren führt zur Aktivierung des klassischen Komplementwegs (bis hin zu C4) und mündet in der Eliminierung von Krankheitserregern oder reversibel geschädigten oder abgestorbenen Körperzellen.

### Beseitigung von hypoxischen und ischämischen Zellen

#### am Beispiel Myokardinfarkt

Das Therapieziel bei Patienten mit akutem Herzinfarkt besteht darin, das betroffene Gefäß so schnell wie möglich wieder zu öffnen, um die Ausdehnung des Infarkts zu verhindern oder zu verringern. Je größer der verbleibende Schaden ist, desto höher ist das Risiko schwerwiegender Komplikationen und Spätfolgen (z. B. Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, zweiter Herzinfarkt, Tod). Dabei korreliert das Risiko eines Krankheitsausfalls und sekundärer Komplikationen oder einer Einschränkung der Lebensqualität mit dem Ausmaß der Myokardschädigung und der Vernarbung. Ein großes

Infarktareal bedeutet nicht nur einen erheblichen Verlust an Lebensqualität, sondern auch einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden durch Verlust an Arbeitskraft.

Schon lange ist bekannt, dass die Schädigung des Herzmuskels durch die Aktivierung des angeborenen Immunsystems erheblich verstärkt wird. Folglich korreliert die CRP-Konzentration im Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt mit dem klinischen Ergebnis des Patienten.

In jüngster Zeit wurde beim Menschen eine signifikante Korrelation des CRP-Anstiegs nach Myokardinfarkt mit dem Ausmaß der Schädigung sowie die Verringerung der Schädigung durch CRP-Entfernung gezeigt. Die Bedeutung für die Prognose des anfänglichen Anstiegs des CRP-Spiegels in den ersten ca. 48 Stunden wird in mehreren Publikationen beschrieben. Dies ist ein weiterer deutlicher Hinweis darauf, dass das CRP im Hinblick auf pathologische Eigenschaften mehr wissenschaftliche Aufmerksamkeit verdient.

Diese klinischen Beobachtungen stimmen gut mit der beschriebenen pathologischen Funktion von CRP überein, Zellen im "Risikobereich" einer Myokardinfarktwunde für die spätere Eliminierung zu markieren. Der "Risikobereich" eines Infarktgebiets umfasst Zellen, die sich nach Revaskularisierung und Reperfusion im Prinzip erholen könnten, aber durch immunvermittelte Mechanismen vorzeitig zerstört werden. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde schon vor etlichen Jahren vorgeschlagen, erhöhte CRP-Werte beim akuten Myokardinfarkt gezielt zu reduzieren. Es wurden jedoch Therapieansätze verwendet, deren Wirkungen erst verzögert einsetzten und damit klinisch irrelevant waren. Mit der Entwicklung der CRP-Immunadsorption und ih-

rer prinzipiellen Wirksamkeit in einer präklinischen (Tier-)Studie konnte eine signifikante Reduktion des Infarktareals und eine konsekutive Stabilisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nachgewiesen werden. Im Übrigen sah die Narbenmorphologie der Tiere nach der CRP-Apherese völlig anders aus als die der Kontrolltiere. Eine Beobachtung, die die Hypothese stützt, dass CRP direkt an der Gewebezerstörung und Narbenbildung nach einem Infarkt beteiligt ist. Anschließend wurde die CRP-Apherese in einer klinischen Studie (CAMI-1-Studie) eingesetzt, mit dem Ergebnis, dass das Ausmaß des Anstiegs der CRP-Konzentration in den ersten 32 Stunden nach dem STEMI (Myokardinfarkt mit sichtbaren ST-Hebungen im EKG) signifikant mit der Infarktgröße bei den Kontrollpatienten korrelierte. Patienten mit einem ähnlichen anfänglichen CRP-Anstieg, die eine CRP-Apherese erhielten, wiesen im Vergleich zu den Kontrollpatienten eine geringere Infarktgröße sowie eine bessere LVEF und ventrikuläre Wandbewegung auf. Die CRP-Menge korrelierte bei den Kontrollpatienten signifikant mit der Infarktgröße und der reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion.

Die CRP-Menge bei den Apherese-Patienten hingegen korrelierte durch die Entfernung von CRP nicht mehr mit der Infarktgröße oder der LV-Pumpenfunktion und unterschied sich somit signifikant von den Kontrollpatienten. Nach 12 Monaten traten in der Kontrollgruppe 3 schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse auf, in der Apherese-Gruppe hingegen gab es keine Auffälligkeiten. Insgesamt wurden die Apherese-Behandlungen von den Myokardinfarktpatienten sehr gut vertragen.

In der Kontrollgruppe bestand eine ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der CRP-Menge und der Schädigung des Myokardinfarkts. Aus der CAMI-1-Studie geht hervor, dass eine spezifische CRP-Entfernung im Rahmen eines akuten STEMI zu einer geringeren Schädigung des Herzmuskels und einer besseren LV-Pumpenfunktion führt. Dieser Effekt war bei Patienten mit hohem CRP-Wert am stärksten ausgeprägt.

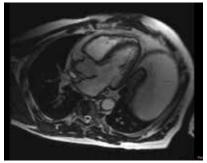
#### Am Beispiel akute Pankreatitis

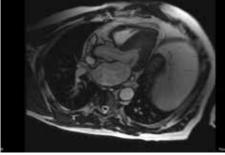
Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um eine plötzlich auftretende, primär sterile Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Bei Patienten mit akuter Pankreatitis werden stark erhöhte CRP-Spiegel beobachtet, welche in Abhängigkeit ihrer Höhe mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf korrelieren. Die häufigsten Ursachen sind Gallensteine, Alkoholabusus, Hypertriglyceridämie und Zustand nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikografie (ERCP). Eine schwere akute Pankreatitis kann mit Nekrosen, Abszessen oder Pseudozysten bis hin zum Organversagen einhergehen und stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Die Pathophysiologie der akuten Pankreatitis ist bis heute nicht exakt geklärt. Klinisch treten in bis zu 20 % intensivpflichtige Verläufe mit septischen Komplikationen, einem Systemic inflammatory response syn-

#### Fallbeispiel:

Ein 67-jähriger Patient wurde mit seit 12 Stunden bestehenden starken links thorakalen Schmerzen in der Notaufnahme eingeliefert. Im EKG zeigte sich eine ST-Elevation über die Vorderwand bei Linksschenkelblock bei initialer Troponinerhöhung auf 5 ng/ml (Norm bis 0,024). Mit der Diagnose eines akuten Myokardinfarktes mit ST-Elevation (STEMI) wurde eine koronarangiographische Untersuchung (Perkutane transluminale Koronarangioplastie = PTCA) durchgeführt, wobei sich eine komplexe 99%-ige Bifurkationsstenose der proximalen Vorderwandarterie (RIVA) und ein großer erster diagonal Ast (RD1) zeigte, die durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) mit Stent-Implantation durch Zwei-Stent-Strategie behandelt wurde. Im Röntgen-Thorax imponierte eine beidseitige kardiopulmonale Stauung ohne Infiltrationen. Das anfängliche CRP von 2 mg/l stieg innerhalb von 10 Std auf 25,7 mg/l ohne weitere klinische oder radiographische Korrelate für eine Infektion und es wurde eine Kreatinkinaseerhöhung von 1320 U/I bei Aufnahme auf 2290 U/I innerhalb von 10 Stunden festgestellt. Circa 12 Stunden nach Aufnahme und Aufklärung des Patienten wurde eine CRP-Apherese eingeleitet. Es wurden 3 Zyklen ohne Komplikationen durchgeführt. Unter der CRP-Apherese konnte sogleich eine Stabilisierung und Rekompensation der kardialen Situation festgestellt werden. Parallel konnte eine Senkung und später eine komplette Normalisierung des CRP-Wertes nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf zeigten sich die myokardialen Enzyme und Biomarker sowie die ST-Hebungen rückläufig. In der Echokardiographie war die systolische linksventrikuläre Funktion erhalten ohne regionale Bewegungsstörung. Hinweise auf relevante Klappenvitien wurden nicht gefunden. Im durchgeführten kardialen Perfusions-MRT nach 60 Tagen, zeigte sich der linke Ventrikel nicht vergrößert, nicht hypertrophiert, mit uneingeschränkter systolischer Funktion nach MRT-Kriterien ohne Kinetikstörung und ohne Narben (Abb.1).

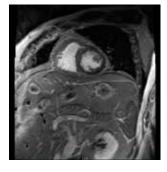
Abbildung 1: Kardiales Perfusions-MRT nativ und mit Kontrastmittel



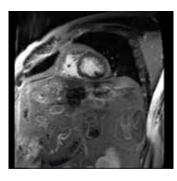


LV-Diastole

LV-Systole



LV Stressperfusion, kein Hinweis auf myokardiale Narbe oder Perfussionsdefekt



drome (SIRS) oder mit einem Multiorganversagen

Initial kommt es zu einer Schädigung der Azinuszellen mit Freisetzung von Pankreasenzymen und Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin und damit zur nachfolgenden Autodigestion. Im weiteren Verlauf folgt nach Aktivierung von EntzünNur ein Teil des Pankreaskopfes ist noch durchblutet (Balthasar/mCTSI score 10).
Der Patient befand sich in einem allgemein kritischen Zustand mit Multiorganversagen und sehr hohen CRP-Werten.
Nach therapeutischer Apherese zeigte sich eine deutliche Stabilisierung der Entzündungssituation.



Abbildung 2: Schwere nekrotisierende Pankreatitis

dungszellen die Freisetzung von zahlreichen Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 (IL-6).

Weder die Blockade eines einzelnen Zytokins noch die ungezielte Entfernung vieler Zytokine haben bisher zu einer Verbesserung der Prognose in der Therapie der akuten Pankreatitis geführt. IL-6 ist jedoch der stärkste Stimulator der CRP-Synthese in der Leber.

Die pankreatische Phospholipase A2 (PLA2) wird durch Trypsin aktiviert und katalysiert die Umwandlung von Phosphatidylcholin zu Lysophospha-

> tidylcholin auf den Zellmembranen. Das CRP bindet irreversibel an das Lysophosphatidylcholin auf der Zelloberfläche, wodurch die Bindung von Makrophagen und die Phagozytose der Zelle eingeleitet wird.

> Bei Patienten mit akuter Pankreatitis kommt es im Regelfall innerhalb von 48 h zur deutlichen Erhöhung der Konzentration des CRP sowie zur Aktivierung von Immunmediatoren. CRP-Werte >150 mg/l gehen hierbei mit einer schlechten Prognose einher.

Bei der schweren Verlaufsform der nekrotisierenden Pankreatitis persistiert im weiteren Verlauf ein erhöhter CRP-Spiegel. Es kommt im Regelfall zu Komplikationen die mit einem kurzzeitigen (< 48 h) oder persistierendem Organversagen (ein oder mehrerer Organe) einhergehen (Abb. 2). Mit der CRP-Apherese kann durch Senkung der erhöhten CRP-Werte eine Stabilisierung der Entzündungssituation erreicht werden.

#### Am Beispiel COVID-19

Die therapeutische Relevanz der CRP-Apherese konnte auch bei schweren Verläufen von COVID-19 gezeigt werden (Esposito et al.). Die Behandlungen wurden im Rahmen des CACOV-Registers (CRP-Apherese bei COVID-19) durchgeführt, um eine wissenschaftliche Auswertung zu ermöglichen.

Schon die ersten Publikationen aus Wuhan und später aus Italien und den USA zeigten, dass es sich bei COVID-19 nicht um eine Infektionskrankheit im klassischen Sinne handelt, sondern um eine stark immunologisch gesteuerte Erkrankung. Systemische Entzündungen, messbar z. B. durch C-reaktives Protein, korrelieren bei COVID-19 mit thromboembolischen Ereignissen, akutem Nierenversagen, schweren Verläufen, Beatmungs- und Intensivpflegebedarf sowie Mortalität und Morbidität. Der erhöhte CRP-Plasmaspiegel korreliert in allen seither veröffentlichten Publikationen invers mit der Prognose. Die Odds Ratio (Stärke des Zusammenhangs) für die Sterblichkeit nimmt mit der Höhe des CRP-Wertes zu und steigt bei einem CRP-Wert von > 250 mg/L dramatisch auf über 23 an.

Aufgrund von intraalveolären Ödemen und Blutungen werden Teile der Lunge ischämisch und parallel dazu steigt CRP dramatisch an (Abb.3). Mit

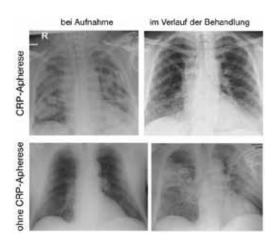


Abbildung 3: Röntgenaufnahmen von beatmeten Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen.

der selektiven Immunadsorption von CRP aus dem Blutplasma ("CRP-Apherese") kann die therapeutische Lücke in der derzeitigen Pharmakotherapie geschlossen werden

Die dokumentierte Sterblichkeitsrate von 50 % innerhalb von 12 Monaten nach dem Krankenhaus-aufenthalt (Mortalität nach schwerem COVID-19 in den USA, Dezember 2021 Front. Med. doi: 10.3389/fmed.2021.778434) wurde in der CRP-Apherese-Kohorte nicht beobachtet (12,5 % / 12 Monate). Eine Fallserie aus demselben Register (CACOV) belegt, dass CRP-bedingt unter Sauerstoffmangel leidende Zellen entsorgt werden, und dies nicht geschieht, wenn eine ausreichende Menge CRP aus dem Blutplasma entfernt wird (Esposito et al.).

- C-reaktives Protein kann als Mediator von Gewebeschäden wirken.
- Hohe CRP-Konzentrationen markieren noch lebensfähige Zellen für die Phagozytose.
- Bereits an Gewebestrukturen gebundenes CRP kann nicht mehr entfernt werden.
- CRP bewirkt, dass Zellen im "Risikobereich" einer Herzinfarktwunde beseitigt werden.
- Einige der STEMI-Patienten zeigten nach der CRP-Apherese keine Infarktnarben.
- Die CRP-Konzentration korreliert signifikant mit der Infarktgröße.
- Ab einem CRP-Spitzenwert von 22 mg/l profitiert der STEMI-Patient von einer CRP-Apherese.
- Bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis korreliert die Höhe der CRP-Spiegel mit der Prognose und nach ersten durchgeführten Behandlungen stellt die CRP-Apherese eine vielversprechende therapeutische Option dar.
- Sowohl beim akuten Herzinfarkt als auch bei COVID-19 wirkt sich eine frühzeitige Senkung von Plasma-CRP positiv auf den Verlauf der Erkrankung aus.

#### Informationer

- Dr. med. Wolfgang Ries Ltd. Oberarzt Medizinische Klinik DIAKO Krankenhaus gGmbH Knuthstraße 1 24939 Flensburg www.diako-krankenhaus.de
- Dr. med. Fabrizio Esposito Ltd. Oberarzt Intensiv-/Notfallmedizin und Kardiologie Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe Kladower Damm 221 14089 Berlin www.havelhoehe.de
- Dr. med. Ahmed Sheriff
  Pentracor GmbH
  Neuendorfstraße 23b/d
  16761 Hennigsdorf
  www.pentracor.de/crp-apheresis

# Migräne und Cluster-Kopfschmerz:

### Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus

#### **Einleitung**

Starke Kopfschmerzen sind in Deutschland der fünfhäufigste Grund, die Notaufnahme eines Krankenhauses aufzusuchen [1]. Für den behandelnden Arzt bedeutet das häufig eine Herausforderung: Es gilt eine sichere Diagnose zu stellen, lebensbedrohliche Erkrankungen nicht zu übersehen und eine effektive Behandlung zur Beseitigung der Schmerzen und der häufig zusätzlich auftretenden Begleitsymptome einzuleiten.

Es stellt sich die Frage, ob der Betroffene die Kopfschmerzsymptomatik bereits aus der Vergangenheit kennt, erstmalig heftige Kopfschmerzen aufgetreten sind oder sich ein vorbestehendes Kopfschmerzbild deutlich verändert hat. Dahinter steht die Überlegung, ob eine primäre Kopfschmerz Diagnose gestellt werden kann oder ob der Kopfschmerz Ausdruck einer anderen akuten Erkrankung ist und es sich somit um einen symptomatischen oder sekundären Kopfschmerz handelt.

Auch bei primären Kopfschmerzerkrankungen wie einer Migräne kann es gelegentlich zu Attacken kommen, die vom Patienten mit der üblicherweise verwendeten Medikation nicht beherrscht werden können, weil z. B. die Schmerzintensität stärker ist oder ausgeprägtere Begleitsymptome wie starke Übelkeit und Erbrechen aufgetreten sind, die zur Folge haben, dass die orale Medikation nur unzureichend aufgenommen oder unmittelbar nach der Einnahme wieder erbrochen wird.

Mit der Diagnosestellung primäre oder sekundäre Kopfschmerzerkrankung entscheidet sich das weitere therapeutische Vorgehen, denn auch bei einem Migräne-Patienten kann ein anderer sekundärer Kopfschmerz als Notfall auftreten.

#### Sekundäre Kopfschmerzerkrankungen

Gefährliche und lebensbedrohliche Erkrankungen werden bei etwa 5 % der Kopfschmerz-Patienten in der Notaufnahme diagnostiziert [2].

Als "Red Flags" werden Warnsymptome bezeichnet, die auf bedrohliche Erkrankungen hinweisen und immer Anlass zu differentialdiagnostischen Überlegungen und Zusatzuntersuchungen sein sollten (Tab. 1).

Die wichtigste diagnostische Maßnahme besteht nach Erhebung der Anamnese (gegebenenfalls Einholung einer Fremdanamnese) aus der klinisch-neurologischen Untersuchung (Tab. 2). Findet sich eine Nackensteife (Meningismus) kann dies ein Hinweis auf eine akute Subarachnoidalblutung oder auch auf eine Meningitis sein. Eine sensible

Tabelle 1: Warnsymptome als Hinweis auf sekundäre Kopfschmerzen ("Red Flags"):

- Kopfschmerz mit Fieber ggfs. mit Nackensteife
- Kopfschmerz bei erstmaligem Auftreten eines epileptischen Anfalls
- Erstmaliges Auftreten von Kopfschmerzen nach dem 50. Lebensjahr
- Neurologische Ausfallssymptome wie starker Schwindel, halbseitige sensible oder motorische Symptomatik, Auftreten von Doppelbildern u.a.
- Bewusstseinsstörung, Desorientiertheit, akut auftretende psychische Veränderungen
- Kopfschmerzen bei Immunsuppression

oder motorische Halbseitenstörung kann Ausdruck einer intrakraniellen Blutung oder einer zerebralen Ischämie sein. Differentialdiagnostisch kann es sich hierbei (wenn die Symptomatik graduell entsteht und sich im Verlauf wieder zurückbildet) auch um eine Migräne mit einer motorischen Aura handeln. Beim ersten Auftreten einer Aura ist hier eine sorgfältige differentialdiagnostische Zuordnung notwendig. Typischerweise breitet sich eine Migräneaura-Symptomatik langsam aus und tritt meist vor den Kopfschmerzen auf; ein Schlaganfall erfolgt plötzlich. Grundlage einer Migräneaura ist eine bioelektrische Funktionsstörung, die sich als Wanderwelle ("Cortical Spreading Depression") über die Hirnoberfläche bewegt.

Auch Reflexdifferenzen oder das Auftreten von Pyramidenbahnzeichen (Babinski-Zeichen) sind pathologisch und bedürfen weiterer Diagnostik. Im Notfall stellt die Computertomographie (CT) des Schädels eine sichere und zuverlässige Untersuchungsmethode dar, um eine strukturelle intrakranielle Läsion nachzuweisen oder auszuschließen. Auch bei einem Schädeltrauma sollte zerebrale Bildgebung erfolgen, um eine Schädelfraktur, subarachnoidale, subdurale sowie epidurale Blutung nicht zu übersehen.

Ein Notfallbasislabor inklusive Entzündungsparametern ist obligat. Bei Hinweisen auf eine akute entzündliche Erkrankung (Kopfschmerz mit Fieber, Übelkeit) kann die Indikation Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Meningitis bestehen.

Bei Verdachtsdiagnose einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose ist die Darstellung der venösen Gefäße diagnostisch zwingend erforderlich.

Ein halbseitiger Kopfschmerz mit Ausstrahlung zum Hals, einer Ptose oder einem Hornersyndrom kann ein Hinweis auf eine Dissektion der A. carotis sein. Bei diesen Patienten sollte eine Duplexsonographie sowie eine CT- oder MR-angiographische Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße erfolgen. Gefässdissektionen können sowohl spontan aber auch traumatisch (z. B. Hals-Wirbelsäulen-



Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul

Tabelle 2: Diagnostischer Algorithmus

 Anamnese (und ggfs. Fremdanamnese):
 Körperliche Untersuchung

3. Zusatzdiagnostik

- 1. Bekannter, neuer oder erstmaliger Kopfschmerz?
- 2. Begleitsymptome?
- 3. Hinweise auf einen sekundären Kopfschmerz?
- 1. Unauffällig
- 2. Auffällig?
- 1. Bildgebung (Schädel-CT)
- 2. Notfalllabor
- 3. Hypothesengeleitete gezielte Diagnostik
- (z. B. Lumbalpunktion, Ultraschall)

Beschleunigungstrauma, chiropraktische Manipulation im HWS-Bereich) auftreten. Die Palpation der Augäpfel kann bei deutlich verhärteten Bulbi mit heftigen Schmerzen und Augenrötung auf ein Glaukom hinweisen.

### Abgrenzung von Migräneattacken und Cluster-Kopfschmerz

Bei den akuten und starken Kopfschmerz-Anfällen sind Migräneattacken und der Cluster-Kopfschmerz die wichtigsten Differentialdiagnosen.

Migräneanfälle gehen typischerweise mit Lichtund Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit, häufig auch mit Erbrechen einher. Körperliche Aktivität verstärkt den Migräne-Kopfschmerz deutlich, es besteht in aller Regel ein Ruhe- und Rückzugsbedürfnis. Bei starken einseitigen Migräne-Kopfschmerzen kann es zur Rötung des Auges oder zum Augentränen als Zeichen eine trigeminoautonomen Aktivierung kommen. Auch beidseitige Kopfschmerzen schließen die Diagnose einer Migräne nicht aus. Migräneanfälle dauern meist zwischen einem halben und 3 Tagen an, dauert ein Anfall

Tabelle 3: Abgrenzung zwischen Migräne und Cluster-Kopfschmerz

	Migräne	Cluster-Kopfschmerz
Geschlecht	Frauen > Männer	Männer > Frauen
Attackendauer	4-72 Stunden	15-180 Minuten
Schmerzlokalisation	halbseitiger > beidseitiger Kopfschmerz-Seite kann wechseln	einseitig, meist periorbital, meist kein Seitenwechsel
Anfallsfrequenz	nicht mehrfach täglich	1-8 Attacken in 24 h
Typ. Begleitsymptome	Übelkeit, Licht-, Geräusch- u. Geruchsempfindlichkeit Zunahme bei körperlicher Aktivität, Ruhebedürfnis	Unruhe, Bewegungsdrang trigeminoautonome Sym- ptome
Trigeminoautonome	gelegentlich, eher gering	deutliches Augentränen
Symptome	ausgeprägt	Nasenkongestion, Ptose, Miose, Schwitzen
Attackentherapie	Analgetika, orale Triptane, Sumatriptan oder Zolmitrip- tan nasal Sumatriptan 3 oder 6 mg s.c.	Sauerstoffinhalation, Zolmitriptan nasal, Sumatriptan 6 mg s.c.

länger als 3 Tage, spricht man von einem Status migränosus [3].

Die genetische Disposition für eine Migräne scheint eine entscheidende Rolle zu spielen. Meistens sind mehrere Familienmitglieder von dieser neurologischen Erkrankung betroffen. Beim Cluster-Kopfschmerz findet sich eine familiäre Häufung nur ausnahmsweise.

Der Cluster-Kopfschmerz ist von deutlich kürzeren, aber stärkeren Schmerzattacken gekennzeichnet. De Kopfschmerzen werden als unerträglich erlebt. Der Kopfschmerz ist halbseitig, wechselt in der Regel die betroffene Kopfseite nicht und dauert nach der Internationalen Kopfschmerzklassifikation zwischen 15 und 180 Minuten an [3]. Der Cluster-Kopfschmerz ist die häufigste trigeminoautonome Kopfschmerzerkrankung. Der Schmerz in diesen Attacken ist überwiegend sehr heftig und zeigt seine maximale Ausprägung in der Regel periorbital, kann jedoch auch in Schläfe und Oberkiefer ausstrahlen.

Der Cluster-Kopfschmerz wird häufig von autonomen Symptomen wie Augentränen und nasaler Kongestion begleitet. Im Gegensatz zur Migräne besteht bei Cluster-Kopfschmerzen häufig körperliche Unruhe und Bewegungsdrang. Zusätzlich kann es zur Ptose und zur Engstellung der Pupillen (Miosis) kommen.

Die Mehrzahl der Betroffenen erkrankt im jungen Erwachsenenalter. Insbesondere zu Erkrankungsbeginn treten nächtliche Attacken viel häufiger auf als am Tag. Die Attacken zeigen eine feste Bindung an bestimmte Uhrzeiten, so dass jede Nacht infolge um die gleiche Zeit ein oder auch mehrere Attacken auftreten können. Auch beim Cluster-Kopfschmerz wird von Übelkeit und Lichtempfindlichkeit berichtet. Im Einzelfall kann die Abgrenzung zur Migräne herausfordernd sein.

Das wichtigste Unterscheidungskriterium zwischen Migräne und Cluster-Kopfschmerzen ist die Attackendauer (Tab. 3).

### Therapie starker Migräne- und Cluster-Kopfschmerzattacken

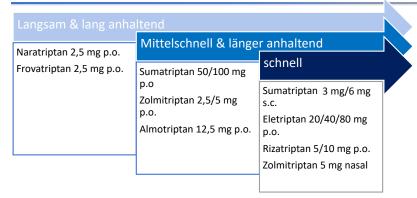
Die Akutbehandlung des Cluster-Kopfschmerzes und der Migräne erfolgt mit der besten Wirksamkeit durch Triptane. Im Notfall kann es sein, das orale Triptane nicht ausreichend wirksam sind. Insbesondere beim Cluster-Kopfschmerz tritt die Wirkung oraler Triptane bei den ohnehin kurzen und wiederholt auftretenden Attacken erst verzögert ein.

Besser wirksam als orale Triptane sind Triptan-Nasensprays wobei Zolmitriptan 5 mg nasal (Zulassung für den Cluster-Kopfschmerz und die Migräne) eine bessere Wirkung zeigt als Sumatriptan-Nasenspray (in 10 und 20 mg Dosierung erhältlich, Zulassung nur für die Behandlung der Migräne). Die Migräneleitlinie nimmt eine Gruppierung der Triptane nach der Geschwindigkeit des Wirkeintritts und der Halbwertzeit vor (Abb. 1).

Die rascheste und beste Wirkung wird durch die Injektion von Sumatriptan subkutan erzielt. Durch

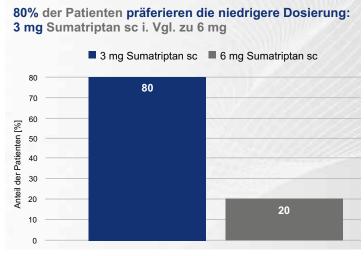
die subkutane Gabe ist auch die Aufnahme des Wirkstoffs bei Übelkeit und Erbrechen mit hoher Bioverfügbarkeit gesichert. Zur Behandlung der Migräne stehen hier Autoinjektoren mit 3 mg und 6 mg Sumatriptan zur Verfügung. Die 6 mg-Dosis ist auch zur Akutbehandlung des Cluster-Kopfschmerzes zugelassen. Innerhalb von 15-30 Minuten (häufig auch schneller) kann durch die Injektion von Sumatriptan 6 mg bei schwer verlaufenden Kopfschmerzattacken der Migräne und des Cluster-Kopfschmerzes meist eine gute Wirkung erzielt werden. Die Handhabung des Autoinjektors ist unkompliziert und kann anhand von Demonstrationspens leicht erlernt werden. Untersuchungen zur Patientenpräferenz zeigen, dass Migränepatienten die 3 mg Dosis bevorzugen (Abb. 2)

Abb. 1: Stufenschema der DMKG-Leitlinie für Triptane nach Wirkeintritt / Wirkdauer zur Migränetherapie



difiziert nach: Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al., Therapie der Migr tlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) attacke und Prophylaxe der Migräne, S1-

Abb. 2: Patientenpräferenz



Nach Landy SH et al. Headache 2005;45:346-349.

Wird die Verdachtsdiagnose eines Cluster-Kopfschmerzes gestellt, sollte dem Patienten Sauerstoff zur Inhalation zur Verfügung gestellt werden. Zur Anwendung kommt dabei reiner Sauerstoff über eine Mund-Nasen-Maske in einer Dosierung von 12 I/min. Die Wirkung ist beim Cluster-Kopfschmerz häufig nahezu genauso gut wie die Injektion von Sumatriptan 6 mg s.c. Bei sehr starken Attacken kann es nach Beendigung der Sauerstoffinhalation jedoch zur Wiederkehr des Kopfschmerzes (Rebound) kommen. Dann profitieren Patienten häufig besser von der Sumatriptan-Injektion.

Bei der Migräne kann auch 1000 mg Acetylsalicylsäure intravenös verabreicht werden - gegen die Übelkeit wird zusätzlich Metoclopramid infundiert. Der Status migränosus kann gut durch die Gabe von Steroiden (z. B. 100 mg Prednisolon) behandelt werden, wenn Analgetika und Triptane nicht ausreichend wirken oder es bei abklingender Wirkung immer wieder erneut zu Kopfschmerzen

Analgetika haben beim Cluster-Kopfschmerz keine Wirkung. Opioide, die bei anderen Schmerzerkrankungen häufig verordnet werden, haben weder bei der Migräne noch beim Cluster-Kopfschmerz einen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis.

#### **Postakute** Kopfschmerzversorgung

An die Notfallbehandlung sollte sich immer eine Weiterbehandlung des Patienten anschließen. Hier gilt es auch nach potentiellen Auslösefaktoren zu fahnden. Um Notfallsituationen künftig zu vermeiden, ist es sinnvoll, dem Patienten Hinweise zur weiteren geplanten Kopfschmerz-Diagnostik und Therapie zu geben. Diese kann je nach Erkrankung, Kompetenz und Verfügbarkeit heim Hausarzt, Neurologen oder

Schmerztherapeuten erfolgen. Bei wiederkehrenden Kopfschmerzen ist es hilfreich, allen Patienten das Führen eines Kopfschmerztagebuches zu empfehlen. Außerdem sollte ein Notfallplan erarbeitet werden, damit der Kopfschmerz-Patient bei der nächsten auftretenden Attacke über eine geeignete Akutmedikation verfügt, die er selbstständig und erfolgreich anwenden kann.

Die Handhabung eines Triptan-Nasensprays oder eines Sumatriptan-Pens sollte außerhalb einer akuten Schmerzsituation nochmals demonstriert und erläutert werden.

Beim Cluster-Kopfschmerz kann Sauerstoff als Hilfsmittel sowohl zulasten der privaten als auch der gesetzlichen Krankenkasse verordnet werden.

Nur wenn die weitere Versorgung gesichert ist, kann vermieden werden, dass die betroffenen Patienten innerhalb kürzester Zeit erneut in der Notfallsprechstunde oder Notaufnahme mit der gleichen Symptomatik vorstellig werden.

#### Literatur

- 1. Evans RW; Friedmann BW. Headache in the emergency department. Headache 2011;51:1276-8.
- 2. Goldstein JN, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Edlow JA. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. Cephalalgia. 2006;26:684-90.
- 3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38:1-211

- Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul Kopfschmerzzentrum Frankfurt Dalbergstr. 2a 65929 Frankfurt www.kopfschmerz-frankfurt.de
- Weitere Informationen Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. www.dmkg.de

Hormosan Pharma GmbH www.hormosan.com/ schmerztherapie.html https://kopfschmerzkompass.de

# Mukoviszidose erfolgreich behandeln - die frühe Therapie ist entscheidend!

Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) zählt zu den häufigsten lebensverkürzenden autosomal rezessiv vererbten Multiorganerkrankungen. Weltweit sind etwa 80.000 Menschen von der Cystischen Fibrose (MmCF) betroffen; die Häufigkeit in Deutschland liegt bei etwa 1:4.500. Die Erkrankung ist vor allem durch chronische Atemwegsinfektionen charakterisiert.

In den letzten Jahrzehnten wurde zur Behandlung der CF eine effektive symptomorientierte Basistherapie (SOB) entwickelt, mit der die Lebenserwartung der MmCF deutlich gesteigert werden konnte.

#### **Einleitung**

Durch Varianten im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) wird die Bildung von funktionalem CFTR-Protein beeinträchtigt, welches als Ionenkanal in der apikalen Zellmembran von Epithelzellen entscheidend am Transport von Chlorid und Bikarbonat in den Atemwegen, dem Darm und anderen Organen beteiligt ist. Derzeit sind mehr als 2.200 CFTR-Varianten bekannt, ca. 240 davon gelten als pathogen, da sie zu einer stark reduzierten CFTR-Funktion führen, wodurch es zur Bildung von zähem Sekret kommt. Pathophysiologisch werden CFTR-Varianten in sieben Klassen eingeteilt. Im Allgemeinen gilt, dass Varianten der Klassen I-III und VII zu einem schweren Phänotyp mit exokriner Pankreasinsuffizienz (ePI) und Varianten der Klassen IV-VI zu einem milden Phänotyp mit exokriner Pankreassuffizienz (ePS) führen.

Eine frühestmögliche Therapie der Erkrankung erfordert eine frühe Diagnose. Daher sollte jeder Arzt die wichtigsten klinischen Leitsymptome der CF kennen! Die typische Klinik im Säuglingsalter betrifft, ausgehend von der bereits intrauterin vorliegenden Schädigung des Pankreas, zunächst oft nur den Gastrointenstinaltrakt. Dies wird erfolgreich für das CF-Neugeborenen-Screening genutzt, indem die Bestimmung von immunreaktivem Trypsinogen (IRT), eines Pankreasmetabiliten, im Trockenblut erfolgt (Abb. 1). Etwa 10 % der Neugeborenen mit CF entwickeln in den ersten Lebenstagen einen Mekoniumileus, der einer sofortigen, zumeist chirurgischen Intervention bedarf. Wichtig: Diese Kinder zeigen im CF-Neugeborenen-Screening häufig falsch-negative Testergebnisse, weshalb der Mekoniumileus nicht fehlinterpretiert werden darf.

Die Diagnose der CF wird durch Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung mit Bestimmung der Schweißchloridkonzentration (Schweißtest, Norm <30 mmol/l; Intermediärbereich 30–60 mmol/l; pathologisch >60 mmol/l) und/oder dem Nachweis von zwei pathogenen CFTR-Varianten gestellt. In der Routine wird sie zumeist bei Neugeborenen mit

positivem CF-Neugeborenen-Screening oder bei Kindern mit einem bereits bekannten CF-Geschwisterkind initiiert. Die Durchführung des Schweißtests kann bei Neugeborenen technisch schwierig sein, vor allem dann, wenn die Säuglinge noch sehr jung sind (< 3 Wochen) und noch kein ausreichendes Gewicht (< 3 kg) aufweisen. Im Interesse der Sicherung der diagnostischen Qualität als Voraussetzung für einen frühestmöglichen Therapiebeginn sollten diese Säuglinge deshalb in Zentren mit entsprechender Expertise vorgestellt werden. Zusätzlich sollte die Diagnostik auf CF aber bei allen Menschen unabhängig vom Lebensalter veranlasst werden, wenn diese eine CF-typische klinische Symptomatik zeigen, da das CF-Neugeborenen-Screening keine Garantie dafür ist, dass wirklich alle mit dieser genetisch disponierten Erkrankung geborenen Kinder erkannt werden. Bei unklaren Fällen können zudem weiterführende Untersuchungen der CFTR-Funktion (Potenzialdifferenz-Messung in der Nasenschleimhaut oder in Ussingkammer-Messungen in Biopsaten aus Rektumschleimhaut) in ausgewiesenen Referenzzentren durchgeführt werden.

Respiratorische Symptome bei CF wie Husten, Bronchitiden und Pneumonien können manchmal auch erst jenseits des Säuglingsalters auftreten. Ungeachtet dessen liegt die CF-Lungenerkrankung trotzdem bereits kurz nach der Geburt vor. So wurden bei Säuglingen mit CF bereits im Alter von 3 Monaten in der bronchoalveolären Lavage (BAL) eine neutrophile Entzündung und in der Schnittbildgebung der Lunge strukturelle Veränderungen wie Airtrapping, Bronchialwandverdickungen und beginnende Bronchiektasen nachgewiesen. Hierzu trägt auch eine frühzeitige Infektion der Atemwege mit Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus oder Pseudomonas aeruginosa bei.

Als wichtiges Verfahren für das Monitoring der CF-Lungenerkrankung sind ab dem 5.– 6. Lebensjahr spirometrische und bodyplethysmografische Prüfungen der Lungenfunktion möglich. Mithilfe der Bestimmung des Lung Clearance Index im Gasauswaschverfahren (Multiple Breath Washout Methode) kann eine Mukusobstruktion der kleinen Atemwege auch bereits bei Säuglingen und Kleinkindern nachgewiesen werden. Für die Lungenbildgebung bei CF ist der Röntgen-Thorax für akute



Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Sommerburg



Abbildung 1: CF-Neugeborenen-Screening

pulmonale Exazerbationen unverzichtbar, während schnittbildgebende Verfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie der Verlaufsbeurteilung dienen.

Vermehrte pulmonale Exazerbationen führen bei MmCF mit der Zeit zu einem Abfall der Lungenfunktion, zur Zunahme der Hustenbeschwerden, der Sputumproduktion, zu Tachydyspnoe, ggf. zum Abfall der Sauerstoffsättigung, zu Hämoptysen und zur Gewichtsabnahme. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger weisen früh auf eine chronische Hypoxämie hin, welche im Verlauf zur pulmonalen Hypertonie mit Cor pulmonale führen kann.

Die in der letzten Dekade erfolgreich eingeführten CFTR-Modulatoren (CFTRm) stellen einen kausalen Therapieansatz dar. Bis zur Einführung der CFTRm-Therapie kam es ab dem Jugendalter zu einem jährlichen Abfall der Lungenfunktion (FEV1) von ca. 2%. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nehmen zudem Infektionen mit Problemkeimen (u.a. Burkholderia species, atypischen Mykobakterien und Achromobacter xylosoxidans) zu. Außerdem werden Komplikationen wie Atelektasen, Pneumothoraces und die allergische bronchopulmonale Aspergillose häufiger.

Mit weiter fortschreitender Zerstörung des Pankreas kommt es zudem bei bis zu 40% der Betroffenen zur Ausbildung eines CF-assoziierten Diabetes mellitus. Auch entwickelt ein Teil der Patienten eine schwere CF-Lebererkrankung, bei der es durch Sekretstau in den intrahepatischen Gallengängen zu einer biliären Leberzirrhose mit portaler Hypertension mit Ausbildung von Ösophagusvarizen und Hypersplenismus kommt.

#### Die Therapie der Mukoviszidose

Das Therapiekonzept der CF hat in den letzten 10 Jahren eine dramatische Veränderung erfahren. Neben der etablierten SOB (z. B. bedarfsangepasste Ernährung, Substitution fehlender Pankreasenzyme, Inhalation von Mukolytika (z. B. 3-6%igem NaCl), um die Konsistenz des Schleims zu verändern, Atemphysiotherapie, Antibiose zur Vorbeugung von Atemwegsinfekten) besteht die Möglichkeit der kausalen Behandlung des CF-Basisdefekts mit CFTRm, die entweder die Reifung (Korrektoren) und/oder die Regulation (Verstärker) von mutiertem CFTR-Protein verbessern. Sie wirken CFTR-Varianten-spezifisch und stellen somit eine individualisierte, medikamentöse Therapie für MmCF dar. Die sich mit den CFTRm bietenden Therapieoptionen werfen mittlerweile jedoch auch Fragen bezüglich der Gestaltung des therapeutischen Gesamtkonzepts bei den zu behandelnden MmCF auf.

#### Relevanz der Basistherapie

Die SOB stellt eine ganzheitliche und interdisziplinäre Behandlung durch Teams aus Ärzten, Physiotherapeuten, Ernährungsberatern, Krankenschwestern, Psychologen und Sozialarbeitern dar, durch welche die Lebensqualität und Lebenserwartung von MmCF in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert werden konnte. Die SOB sollte deshalb so früh wie möglich vor Ausbildung klinischer Krankheitszeichen bei MmCF begonnen werden. Dies gilt noch immer, da es bisher keine Möglichkeit gibt, bereits im Neugeborenenalter eine medikamentöse Therapie mit CFTRm zu beginnen. Die frühe Behandlung von Säuglingen mit CF und ePI mit Pankreasenzymen (pancreas enzyme replacement therapy, PERT) ist deshalb ein zentrales Element der SOB, um eine frühe Maldigestion und Gedeihstörung zu vermeiden. Um irreversible Lungenveränderungen zu verhindern, liegen die Ziele der SOB in der frühestmöglichen Mobilisation und Clearance des dehydrierten, hoch viskösen Mukus mittels inhalativer Mukolytika. Die mukolytische Therapie besteht aus regelmäßigen Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung, deren Effektivität gegenüber isotoner Kochsalzlösung auch für das Säuglingsalter gezeigt werden konnte. Später kann auch rekombinante DNAse zur Reduktion der Mukusviskosität verwendet werden. Zusätzliche Bedeutung für die Sekretmobilisation hat zudem die tägliche Physiotherapie, im späteren Lebensalter auch ergänzt durch Sport. Da pulmonale Exazerbationen oftmals mit einem irreversiblen Verlust an Lungenfunktion einhergehen, sollten "banale" Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern ebenfalls frühzeitig und großzügig antibiotisch behandelt werden. Insbesondere für Pseudomonas aeruginosa (Pa) konnte nachgewiesen werden, dass eine chronische Infektion mit einem rascheren Fortschreiten der Lungenerkrankung einhergeht. Aus diesem Grund sollte bei jedem Pa-Erstnachweis eine Eradikationstherapie erfolgen (bzgl. Antibiotikaauswahl und Dosierung wird auf die entsprechende Literatur verwiesen). Eine erfolgreiche Eradikation der Erstinfektion kann Neuinfektionen vermindern und so auch die chronische Pa-Infektion zeitlich verzögern. Ein derartiges Vorgehen verhindert effektiv eine Progression der CF, indem es Komplikationen vorbeugt, was die Lebensqualität sowie die Langzeitprognose im Vergleich zu spät behandelten MmCF verbessert. Mit Blick auf eine spätere CFTRm-Therapie scheint es einleuchtend, dass ein durch eine optimale SOB gut erhaltener klinischer Zustand bei MmCF zu Beginn der Therapie mit CFTRm die Grundlage für deren Erfolg darstellt.

#### Kausale Therapieoptionen

Die Anwendung von CFTRm stellt eine kausale Therapie des CFTR-Basisdefekts dar. Das heißt, da mehrfach gezeigt werden konnte, dass durch CFTRm die Aktivität des CFTR-lonenkanals bis zu ca. 40% des



Abbildung 2: Inhalation als relevanter Teil der SOB gewährleistet eine hohe Lungendeposition des erzeugten Aerosols und bietet damit gute Voraussetzungen für eine effektive Wirksamkeit der vernebelten Inhalationslösung.

> Normalen wieder hergestellt werden kann, darf erwartet werden, dass die Pathologie der CF deutlich rückläufig ist. Der CFTR-Verstärker Ivacaftor, der als erstes Medikament zur kausalen Therapie von MmCF mit der CFTR-Variante G551D (Klasse III) zugelassen wurde, führte zu einer signifikanten und anhaltenden Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1 >10%), zu einer Abnahme pulmonaler Exazerbationen sowie zu einer deutlichen Gewichtszunahme und Verbesserung der Lebensqualität. Im Jahr 2015 wurde die erste Kombinationstherapie mit einem CFTR-Korrektor (Lumacaftor) und Ivacaftor zugelassen, die jedoch nur für die Behandlung von Patienten mit einer Homozygotie für die häufigste Mutation F508del wirksam war. Diese Kombinationstherapie zeigte ebenso wie die 2018 zugelassene Kombination aus dem besser verträglichen CFTR-Korrektor Tezacaftor und Ivacaftor nur vergleichsweise moderate Effekte auf die Lungenfunktion (Verbesserung der FEV1% um 3–4%), führten jedoch zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen. 2020 wurde in Deutschland erstmals eine Dreifachkombination, bestehend aus zwei CFTR-Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor sowie dem CFTR-Verstärker Ivacaftor (ETI) zugelassen. Diese Kombination zeigt bei guter Verträglichkeit eine wesentlich bessere Wirksamkeit (Verbesserung der FEV1% um ca. 14%) als die zuvor zugelassenen Zweifachkombinationen und ist zudem für alle CF-Patienten ab 6 Jahren zugelassen, die mindestens eine Kopie für F508del und für eine weitere CFTR-Variante aufweisen. Diese Entwicklung stellt einen erheblichen medizinischen Fortschritt dar, weil damit nun ein Anteil von ca. 90% der Patienten mit CF mit einer hocheffektiven kausalen Therapie behandelt werden kann. Ausgehend von den bisherigen Studienergebnissen und klinischen Erfahrungen wird durch den Einsatz von

> CFTRm die klinische Symptomatik aller behandelten

MmCF deutlich gebessert. Zudem können möglicherweise irreversible Schäden im Rahmen der pulmonalen und extrapulmonalen Manifestationen verhindert werden. Interessanterweise schienen einige der in Studien behandelten Säuglinge und Kleinkinder mit CF, die zuvor eine ePI aufwiesen, wieder pankreassuffizient geworden zu sein. Insofern spricht vieles dafür, auch die CFTRm-Therapie so früh wie möglich zu beginnen.

#### Die SOB als wichtige Ergänzung zur kausalen Behandlung

Insbesondere im Hinblick auf die pulmonale Symptomatik bleibt die SOB weiter von therapeutischer Relevanz. Bei Mukoviszidose ist die inhalative Therapie ein fester Bestandteil der Behandlung, da die Wirkstoffe auf diese Weise direkt in das Bronchialsystem gelangen (Abb. 2). Die Inhalationen zur Mukolyse werden zudem in Kombination mit einer Atemphysiotherapie empfohlen.

Bereits kurz nach Beginn der CFTRm berichteten viele MmCF, dass die Expektoration von Sputum deutlich nachlasse, auch würde bei der Physiotherapie kaum noch Sputum mobilisiert werden können. Dies war für eine Reihe von MmCF Anlass genug, die Inhalationen mit Mukolytika zu reduzieren oder gar zu beenden. Vor einem solchen unkritischen Vorgehen sollte jedoch gewarnt werden, da der Zustand der Atemwege zum Zeitpunkt des Beginns der CFTRm-Therapie für einen solchen Schritt entscheidend ist. Zwar sieht man im Verlauf vor allem unter der Behandlung mit der hocheffektiven Therapie mit ETI in der MRT einen deutlichen Rückgang des Mucus-Pluggings, des Airtrappins und teilweise auch von entzündungsbedingter Bronchialwandverdickung, allerdings liegen bei einigen Patienten mit Beginn der Behandlung mit CFTRm auch bereits irreversible Bronchiektasen und zerstörtes Lungengewebe vor. In diesen irreversiblen Lungenveränderungen sammelt sich auch weiterhin Mucus, der oft mit Problemkeimen infiziert ist. Solche Veränderungen können durch CFTRm nicht mehr korrigiert werden, weshalb hier weiterhin eine entsprechende SOB, vor allem eine effektive mukolytische Therapie und oft auch eine antibiotische Therapie erfolgen muss.

#### **Fazit**

Durch eine interdisziplinäre Betreuung in spezialisierten Zentren kann heute die Lebensqualität und die Lebenserwartung von MmCF erheblich gesteigert werden. Frühzeitige Interventionen helfen, das Fortschreiten der CF zu verlangsamen oder zu verhindern. Gerade in den ersten Lebensjahren hat die SOB weiterhin einen hohen therapeutischen Stellenwert, da eine kausale Behandlung mit CFTRm für Kleinkinder nicht zur Verfügung steht.

Es ist wichtig zu betonen, dass die Behandlung von CF am effektivsten ist, wenn sie frühzeitig beginnt und kontinuierlich fortgesetzt wird.

Literatur beim Verfasser

- Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Sommerburg Leitung Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Leitung Mukoviszidose-Zentrum Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Heidelberg Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg www.klinikum.uni-heidelberg.de
- Weitere Informationen PARI GmbH Moosstraße 3 82319 Starnberg www.pari.com

### Testosteron und kardiovaskuläres Risiko

### Ergebnisse der HEAT-Studie

Zusammenfassung: Testosteronmangel (TM) ist ein etablierter und bedeutender medizinischer Zustand. TM kann mehrere Organsysteme negativ beeinflussen und zu signifikanten Einschränkungen der Lebensqualität führen, einschließlich Veränderungen der sexuellen Funktion.

Kürzlich durchgeführte Studien haben gezeigt, dass niedrige Testosteronwerte bei Männern mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Typ-2-Diabetes und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit sowie erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität verbunden sind.

Testosteron ist das Haupt-Androgen bei Männern. Der Begriff "Testosteronmangel" wird bevorzugt verwendet, um auf Unterfunktionen von sowohl der endokrinen als auch der reproduktiven Funktion der Hoden hinzuweisen. Wenn die Testosteronwerte abfallen, können Patienten physische, psychologische und metabolische Auswirkungen erleben, die den Stoffwechsel, die allgemeine Gesundheit, das Wohlbefinden, Sexualität und Fruchtbarkeit beeinträchtigen können. Darüber hinaus ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wahrscheinlich mit abnehmenden Testosteronwerten erhöht. Eine Testosterontherapie scheint jedoch nicht mit einer Erhöhung der Inzidenz kardiovaskulärer Endpunkte verbunden zu sein, kann aber zumindest bei Untergruppen älterer Männer mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) schützend wirken. Testosteron erhöht die Hämatopoese, jedoch wurde bei Testosterontherapien gezeigt, dass ein Anstieg des Hämatokrits nicht mit kardiovaskulären Ereignissen verbunden ist. Es gibt verschiedene Arten von Testosterontherapien, wobei langwirksame intramuskuläre Injektionen sowohl den Hämatokrit als auch die Rate der Männer, die den Bereich der Anämie verlassen, stärker erhöhen als andere Formulierungen.

#### **Einleitung**

TM ist ein klinisches und biochemisches Syndrom, das auf eine reduzierte Produktion von Testosteron und Spermatozoen durch die Hoden zurückzuführen ist. Der Hormonmangel kann mehrere Körpersysteme nachteilig beeinflussen und ist mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden.

Hypogonadismus wird hauptsächlich nach einer angeborenen oder erworbenen Störung und nach dem anatomischen Level der Dysfunktion klassifiziert: Testikulär (primärer Hypogonadismus), hypothalamisch-hypophysär (sekundärer Hypogonadismus) oder funktioneller Hypogonadismus bei Männern mit Stoffwechselerkrankungen, was zu TM führen kann. Die Behandlungsentscheidungen sollten Maßnahmen des Lebensstils und eine ganzheitliche Überprüfung des Patienten umfassen.

Somit ist TM bei älteren Männern häufiger anzutreffen, insbesondere bei jenen mit Adipositas, Typ-2-Diabetes mellitus und einem allgemein schlechten Gesundheitszustand. Solche Komorbiditäten stellen auch bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren dar.

#### Vorteile einer Testosterongabe in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

In den Studien TIMES2 und BLAST, die Patienten mit T2DM und/oder metabolischem Syndrom rekrutierten, verbesserte die Testosteron-Therapie (TTh) die Insulinsensitivität am stärksten bei schlecht eingestellten Patienten. Diese Vorteile wurden verstärkt, wenn sie mit einer Änderung des Lebensstils kombiniert wurden. Die T4DM-Studie untersuchte 1.007 Männer mit Prädiabetes oder neu-diagnostiziertem T2DM und basalem Gesamt-Testosteron (TT) von weniger als 14 nmol/L. Dabei zeigte sich in der Testosterongruppe eine 40%ige Reduktion des Risikos für das Vorliegen eines T2DM nach 2 Jahren, mit zusätzlichem Nutzen bei BMI, Taillenumfang und Griffstärke im Vergleich zu Pla-

Die "T-Trials" waren eine Reihe von doppelblinden, placebokontrollierten Studien an denen 790 hypogonadale Männer im Alter von 65 Jahren und älter teilnahmen. Die Probanden erhielten ein Testosteron- oder Placebo-Gel für ein Jahr. In den Bereichen Sexualität, seelische Verfassung, körperliche Beweglichkeit, Glukosestoffwechsel, Anämie und Knochendichte zeigten sich signifikante Verbesserungen unter Testosterongabe. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse.

Aktuelle Metaanalysen kamen zu dem Schluss, dass niedrige Testosteronspiegel mit höheren Raten von T2DM assoziiert waren. In einer prospektiven Studie mit 581 Männern mit T2DM wurden die Patienten über eine durchschnittliche Dauer von 5,81 Jahren nachverfolgt. Niedriges Testosteron wurde als TT <10,4 nmol/L definiert. 51 Männer erhielten mindestens 2 Jahre lang eine TTh. Die Mortalitätsraten betrugen 20 % in der niedrigen Testosterongruppe gegenüber 9,1 % in der normalen Testoste-



Prof. Dr. med. Michael 7itzmann

rongruppe, unabhängig von Begleiterkrankungen und Therapien, und 9,4 % in der behandelten Gruppe mit TM. Die gleichen Autoren berichteten auch, dass die TTh kardiale Angina-Symptome verbesserte und die Zeit bis zur ST-Depression bei Angina-Patienten verkürzte sowie Verbesserungen bei moderater Herzinsuffizienz zeigte.

Einige frühere RCTs waren dadurch eingeschränkt, dass die Studiendauer mit in der Regel 3-12 Monaten relativ kurz war. Die Evidenz legt stark nahe, dass Studien zur TTh mindestens 6 Monate durchgeführt werden sollten. Eine Langzeit-Registerstudie von Haider et al. über 5 Jahre zeigte eine progressive Gewichtsabnahme durch T-Therapie sowie Reduktionen des Taillenumfangs und des BMI, des Gesamt- und des LDL-Cholesterins, der Triglyceride, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des Blutzuckers, eine Verbesserung der Insulinsensitivität und von C-reaktivem Protein sowie eine Erhöhung des High-Density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterins.

#### Testosteron und kardiovaskuläres Risiko

Systematische Reviews und Meta-Analysen, die den Zusammenhang zwischen niedrigem endogenen Testosteron und Gesamtsterblichkeit sowie kardiovaskulärer Mortalität untersuchten, berichten von einem protektiven Effekt eines höheren TT. In einer zehnjährigen australischen Studie mit 3.690 älteren Männern waren TT- und FT-Spiegel (freies Testosteron) im normalen Bereich mit einer reduzierten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Dies war das erste Anzeichen dafür, dass sowohl niedrige als auch hohe Spiegel mit der Gesamtsterblichkeit assoziiert sind und höhere Spiegel des Dihydrotestosterons (DHT) das kardiovaskuläre Risiko reduzieren.

Eine Studie aus Schweden mit 1.109 Teilnehmern im Alter von 40 Jahren und älter, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14,1 Jahren, legte eine starke Assoziation zwischen niedrigem Ausgangswert des Testosteronspiegels und dem Auftreten eines Myokardinfarkts (MI) nahe. Hier fehlt dennoch der Beweis für eine direkte pathophysiologische Verbindung, da ein niedriger Testosteronspiegel als Marker für chronische Erkrankungen betrachtet werden könnte, der Effekt des Hypogonadismus also indirekt sein könnte.

Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse untersuchte, ob die T-Therapie im Vergleich zu anderen Behandlungen oder Placebo mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Es wurden 39 RCTs und 10 Beobachtungsstudien eingeschlossen. Im Vergleich zu Placebo war die T-Therapie nicht mit einem signifikanten Risiko für MI, Schlaganfall oder Mortalität assoziiert. Die Stärke der Evidenz für die 3 Ergebnisse wurde aufgrund des Risikos von Verzerrungen in den eingeschlossenen RCTs und Unschärfe jedoch als gering eingestuft. Diese Ergebnisse spiegeln die Ergebnisse mehrerer anderer systematischer Überprüfungen und Meta-Analysen wider, die zu unklaren Ergebnissen führten und die vielen Einschränkungen der Einzelstudien darstellen.

In einer retrospektiven Studie mit 1.031 hypogonadalen Männern, von denen 372 eine T-Therapie erhielten, betrug die kumulative Mortalität 21 % in der unbehandelten Gruppe gegenüber 10 % in der behandelten Gruppe. Die größte Wirkung wurde bei jüngeren Männern und solchen mit T2DM beobachtet.

Eine retrospektive Studie von Hackett et al. verfolgte 857 Männer mit T2DM für 4 Jahre nach der Baseline-Messung des Testosteronspiegels. Die Patienten wurden entweder randomisiertem langwirkendem Testosteron-Undecanoat (TU) oder Placebo zugeteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass niedrige Ausgangswerte von TI und FT mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert waren. T-Therapie und die Verwendung von PDE5-Hemmern waren unabhängig voneinander mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden, wobei der größte Nutzen beider Behandlungen bei älteren Männern zu beobachten war.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie im "realen Klinik-Alltag" von Haider et al. bewertete die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von parenteralem TU, das bei 656 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 60,7 Jahren bis zu 10 jahrelang angewendet wurde. Die Schlussfolgerungen waren, dass die Langzeitbehandlung gut verträglich war und eine hervorragende Einhaltung aufwies. Darüber hinaus wurde die mit kardiovaskulärem Risiko verbundene Mortalität in der Gruppe, die Testosteron einnahm, im Vergleich zur unbehandelten Gruppe signifikant reduziert.

Sharma et al. bewerteten retrospektiv 83.010 männliche Veteranen mit dokumentierten niedrigen TT-Werten. Die Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1: T-Therapie mit Normalisierung der TT-Werte, Gruppe 2: T-Therapie ohne Normalisierung der TT-Werte, Gruppe 3 erhielt keine T-Therapie. Die Gesamtmortalität (HR, 0,53; 95% CI, 0,50-0,55), das Risiko für MI (HR, 0,82; 95% CI, 0,71-0,95) und Schlaganfall (HR, 0,70; 95% CI, 0,51-0,96) waren in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 signifikant niedriger.

Eine Studie von Baillargeon et al., die akute MI-Raten bei 6.355 Männern verglich, die mindestens eine Testosteron-Injektion erhielten, und einer passenden Kontrollgruppe über 8 Jahre, zeigte insgesamt keine Zunahme der Ereignisse. Bei denen mit höherem Risiko gab es durch T-Therapie eine signifikante Reduktion von Ereignissen und Mortalität. Es gab kein erhöhtes Risiko von Venenthromboembolien (VTE).

Anderson et al. zeigten eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in einer Kohorte von hypogonadalen Männern mit angiografisch diagnostizierter koronarer Herzkrankheit, die T-Therapie erhielten.

Cheetham et al. berichteten retrospektiv über 8.808 mit Testosteron behandelten und 35.527 unbehandelten Männern mit niedrigem Testosteron und fanden eine 33%ige Reduktion kardialer Ereignisse, die mit T-Therapie assoziiert waren.

Sehr aktuelle Metaanalysen von Hudson et al. sowie Corona et al. überprüften mehr als 100 Veröffentlichungen zur T-Therapie, die länger als 12 Wochen dauerte, und kamen zu dem Schluss, dass kein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit, Herzinfarkte, Herzinsuffizienz oder Arrhythmie besteht.

Insgesamt liefern auch diese beiden Studien überzeugende Belege für die Sicherheit der T-Therapie bei Patienten mit einer Reduktion der Mortalität in klar definierten Fällen einer TM-Behandlung im therapeutischen Bereich.

#### Ergebnisse der HEAT-Studie

#### (HEAT: Hematopoietic Affection of Testosterone Therapies)

Kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere Schlaganfälle, werden oft mit einem erhöhten Hämatokrit in Verbindung gebracht, wie Veröffentlichungen von Lowe et al., Wannamethee et al. und Lee et al. nahelegen. Die Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern kann die Anzahl der roten Blutkörperchen sowie den Hämoglobingehalt erhöhen. Die Wirkung erfolgt über die Ausschüttung von Erythropoietin, direkte Effekte auf Knochenmark-Stammzellen und auch Effekte auf die Eisen-Sequestrierung und den Eisen-Umsatz sind vorhanden. Darüber hinaus wird auch der Metabolismus von Hepcidin diskutiert, der eine entscheidende Rolle spielen könnte.

Im Allgemeinen sind die häufigsten Formen der Testosteronersatztherapie (TRT), zumindest in Europa, transdermale T-Präparate (T-Gel), die täglich auf die Haut aufgetragen werden können und die Verwendung von injizierbarem Testosteron-Undecanoat 1000 mg (intramuskuläre Anwendung alle 10-14 Wochen). Die Titration der T-Spiegel erfolgt durch Modulation der Dosis bei Verwendung von transdermalen Gelen, während bei Verwendung der injizierbaren

Formen die Injektionsintervalle je nach T-Spiegel des Patienten angepasst werden.

Bisher ist unklar, ob die Auswirkungen auf die Erythropoese und das Hämatokrit bei diesen beiden Arten der Behandlung unterschiedlich sind, während es klar zu sein scheint, dass kurz wirkende Ester von Testosteron ein erhöhtes Risiko für eine kritische Erhöhung des Hämatokrits im Vergleich zu transdermalen Gelen bergen. Es ist auch unklar, inwieweit Alter, Body-Mass-Index, anfängliche Werte der Serum-Testosteron-Konzentration und die Änderung der Serum-Testosteron-Konzentration den hämatopoetischen Effekt der T-Behandlung beeinflussen.

Eine kürzlich von Strange et al. durchgeführte Studie berichtet von einer medianen Erhöhung des Hämatokrits um 4-5 % bei Männern, die intramuskuläres TU erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Männer mit einem Hämatokrit von mehr als 49 % schienen eine niedrigere Mortalität aufzuweisen als solche, die nicht so stark auf die Androgentherapie ansprachen. Es wurde geschlussfolgert, dass Hämatokrit eher ein Indikator für die positiven

Auswirkungen von TRT auf die Verbesserung des Glukosestoffwechsels und der Lipidprofile zu sein scheint, Parameter, die sich bei den behandelten Männern günstig verändert haben.

Die HEAT-Studie wurde unter Berücksichtigung von Alter, Diagnose und Adipositas durchgeführt, um die Auswirkungen eines transdermalen T-Gels mit lang wirkendem intramuskulärem TU auf die Hämatopoese zu vergleichen. Es handelte sich um eine prospektive, zweigeteilte offene Registerstudie mit einer Mindestdauer von 26 Wochen pro Patient. Modulatoren der Erythropoese, die in die Regressionsmodelle aufgenommen wurden, waren die Art der Medikation, die Art des Hypogonadismus, der Delta-Wert der Gesamttestosteronkonzentrationen und der Taillenumfang. 802 hypogonadale Männer nahmen teil, 498 erhielten T-Gel und 304 erhielten intramuskuläres TU, das mediane Alter der Teilnehmer betrug 40 Jahre (Interquartilsbereich = 25). Bei den teilnehmenden Patienten wurden während des Datenerhebungszeitraums keine kardiovaskulären Ereignisse festgestellt. Zusammenfassend führt die T-Therapie mit intramuskulärem TU oder T-Gel zu einer effektiven Steigerung der T-Konzentrationen. Die Therapie mit langwirksamem TU zeigte höhere Hämato-

Δ Hämatokrit %

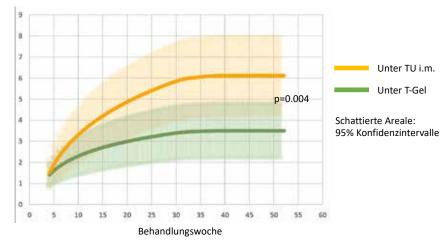


Abbildung: Darstellung von nichtlinearen logistischen Regressionsmodellen für innerhalb der Studienteilnehmer beobachtete Veränderungen des Hämatokrits.

kritwerte ohne beobachtbare Nebenwirkungen und schien gleichzeitig effizienter zu sein, um Anämie bei der entsprechenden Untergruppe hypogonadaler Patienten zu verbessern.

Nach der Einleitung der Behandlung erfolgten Nachsorgebesuche zwischen den Behandlungswochen 26-30. Die Serum-T-Konzentrationen stiegen bei beiden Patientengruppen deutlich an, allerdings stärker in der Gruppe, die TU erhielten. Männer, die intramuskuläres TU erhielten, zeigten eine erhöhte Hämatokritrate (>50 %) in signifikant höherem Ausmaß als Männer, die T-Gel erhielten (69/304 vs. 25/498, p<0.001). Allerdings gab es in beiden Gruppen nur wenig Männer, die einen Hämatokrit über 54 % aufwiesen, einem Grenzwert von klinischer Relevanz. Fortgeschrittenes Alter (p=0,009), höherer Taillenumfang (p=0,01), höheres Delta-Testosteron (p=0,007) und funktioneller gegenüber klassischem Hypogonadismus (p=0,04) trugen in schrittweisen multivariaten Regressionsmodellen zu diesem Effekt bei. Männer mit Anämie (Hämoglobin ≤12,7 g/dl) waren unter TU im Vergleich zu T-Gel eher in der Lage, den pathologischen Bereich zu verlassen (41/53 vs. 49/89, p=0,01).

Literatur beim Verfasser

- Männer mit einem Testossteronmangel haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dies ist insbesondere bei Männern mit funktionellem Hypogonadismus der Fall, da die Ursachen für den Testosteronmangel (hier besonders Übergewicht und ein Diabetes mellitus Typ 2) selbst kardiovaskuläre Schäden verursachen können. Der Zustand des Hypogonadismus scheint dies weiter zu
- Eine Testosterongabe hat nachweislich positive Effekte auf die oben genannten Risikoparameter. Generell scheint die Gabe von Testosteron neutral in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse zu sein, kann jedoch in Subgruppen (wie bei übergewichtigen Diabetikern) die entsprechend bedingte Mortalität senken.
- Eine Testosterongabe erhöht bei vielen Patienten den Hämoglobingehalt. Dies ist bei der oft vorhandenen Anämie als vorteilhaft zu sehen. Gleichzeitig steigt der Hämatokrit. Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass ein durch eine Testosterongabe erhöhter Hämatokrit das kardiovaskuläre Risiko erhöht.
- Vielmehr scheinen die positiven Stoffwechselveränderungen, die durch eine Testosterongabe initiiert werden, das kardiovaskuläre Risikoprofil positiv zu beeinflussen.

■ Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, MD, PhD, FRSM Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Andrologie, Diabetologe und Sexualmedizin (FECSM) Klinischer Androloge der Europäischen Akademie für Andrologie (EAA) Centrum für Reproduktionsmedizin, Andrologie und Klinische Andrologie Universitätsklinikum Münster Domagkstrasse 11 48149 Münster www.ukm.de

### Das trockene Auge kein trockenes Thema

#### Einleitung

Physiologische

Das "Trockene Auge" (Keratokonjunktivitis sicca = KKS; engl. Dry eye Syndrome = DES) kann mit einer Prävalenz von 15-20 % als "Volkskrankheit" bezeichnet werden. Die Keratokonjunktivitis sicca ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, die zu vielfältigen subjektiven und objektiven Veränderungen führt. Die subjektiv geäußerten Symptome der Patienten mit DES sind oft unspezifisch wie z.B. brennende Augen, Fremdkörpergefühl, Lichtempfindlichkeit und Verschwommensehen. Die zunehmende Bedeutung der KKS wird auf die demographische Entwicklung, endokrinologische und metabolische Veränderungen sowie exogene (Umwelt-) Faktoren und veränderte Sehgewohnheiten zurückgeführt. Diese Faktoren erhöhen die Osmolarität des Tränenfilms und führen zu einem proinflammatorischen Milieu an der Augenoberfläche. Dementsprechend richtet sich die Behandlung der KKS daran aus, die Homöostase der Augenoberfläche wiederherzustellen. Antiinflammatorische Wirkstoffe sind Bestandteil etablierter

Risikofaktoren

Therapiemaßnahmen. Es liegen Hinweise dafür vor, das Zusatzstoffe (Carnitin, Taurin) bei der topischen Tränenfilmsubstitution den oxidativen Stress verringern könnten.

#### Pathogenese und Pathophysiologie

Die Pathogenese des DES ist komplex und wird als Regulationsstörung auf zellulärer, humoraler, endokriner und neuronaler Ebene aufgefasst. Als Risikofaktoren für die Entwicklung des DES werden Alter, weibliches Geschlecht, genetische Prädisposition, Systemerkrankungen v.a. Autoimmunerkrankungen (wie das Sjögren-Syndrom) sowie eine Reihe weiterer Faktoren angesehen (Tabelle 1).

Aus klinischer Sicht wurde lange Zeit eine Unterscheidung des DES in Augen mit erhöhter Tränenverdunstung ("hyperevaporativ") und verminderter Tränenproduktion ("hypovolämisch") unterschieden. Dabei ist die letztgenannte Form mit ca. 10 % deutlich seltener gegenüber der hyperevaporativen Störung bzw. den Mischformen. Bei beiden genannten Formen des trockenen Auges entwickelt



Prof. Dr. med. Uwe Pleyer

Veränderungen des Tränenfilms	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,			
Exogene (Umwelt-) Faktoren	<ul> <li>Ozon, Abgase</li> <li>(Zigaretten-) Rauch, Klimaanlagen, Heizungsluft (Wintermonate)</li> <li>"Office Eye Syndrom" seltener Lidschlag bei längerer Bildschirmarbeit</li> <li>Masken-assoziiertes trockenes Auge</li> </ul>			
Allgemeinerkrankungen				
▶ Rheumatologie	Sjögren-Syndrom (primär, sekundär), Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen			
▶ Dermatologie	Rosazea, Akne, Psoriasis, seborrhoisches Lidekzem, Atopische Dermatitis, Allergien Autoimmundermatosen (Schleimhautpemphigoid), Stevens-Johnson Syndrom			
► Endokrinologische Erkrankungen	Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen (z. B. Morbus Basedow)			
► Neurologische Erkrankungen	Morbus Parkinson, Multiple Sklerose			
► Immunologie (Infekt)	Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Sarkoidose, Hepatitis C, HIV, Tuberkulose, Syphilis			
Ophthalmologische Faktoren	Blepharitis (Lidrandentzündung), Lidfehlstellungen, postoperativ (LASIK!); Katarakt-OP, Glaukom-OP, Kontaktlinsen (Hornhautsensibilität vermindert)			
Medikamente Systemisch	Orale Kontrazeptiva, postmenopausale Östrogentherapie, Betablocker, Psychopharmaka (Benzodiazepine, Antidepressiva, Neuroleptika), Antihistaminika			

Antiglaukomatosa, Betablocker, Antihistaminika, Sympathomimetika,

Anästhetika, Konservierungsmittel

Lebensalter, weibliches Geschlecht, Menopause/Schwangerschaft/Stillzeit

Stefan Mergler

PD Dr. phil. nat.

Tabelle 1

Lokal (Auge)

sich eine Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit. Diese Veränderungen werden auch in der aktuellen Definition des DES aufgegriffen und können durch geeignete Instrumente im Verlauf beurteilt werden.

Interessant ist, dass sich durch Oberflächenstressoren experimentell ein DES induzieren lässt. So kann durch unspezifische Reize eine Entzündungsreaktion ausgelöst werden, die durch Zytokin Expression, Hochregulation von Adhäsionsmolekülen und andere Mechanismen ein DES mit hyperosmolarem Tränenfilm erzeugt.

Entzündungsstimuli (mikrobielle Antigene, Verletzung, UV-Licht, hyperosmolare Belastung) lösen eine akute Immunentzündung aus, indem sie die Produktion und Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen (z. b. IL-1, TNF-α und IL-6) durch Epithelzellen der Augenoberfläche stimulieren. Sie aktivieren ebenfalls reife antigenpräsentierende Zellen (APC), sowie eine gesteigerte Expression von Adhäsionsmolekülen (z. B. ICAM-1) und Selectinen durch das konjunktivale vaskuläre Endothel, was ein Ansammeln von Entzündungszellen an der Augenoberfläche erleichtert (Abbildung 1).

#### Oxidativer Stress in Laborstudien

Erste Hinweise, dass oxidativer Stress mit dem trockenen Auge zusammenhängt, stammen aus in vitro- und Tier-experimentellen Studien. Da der Hyperosmolarität der Tränen eine entscheidende pathogene Rolle zukommt, wurde dies in vitro durch hyperosmolares Kulturmedium simuliert und an primären menschlichen Hornhautepithelzellen untersucht. Es kam dabei zu einem Anstieg der Produktion von Sauerstoffradikalen als Zeichen für oxidativen Stress mit einer Störung der Oxygenase- und Antioxidationsenzyme und zur mitochondrialen DNS-Schädigung sowie zu Membranschäden (Membranlipid-Peroxidation).

#### Ionenkanäle an der okulären Oberfläche

Weiteren Aufschluss über die Mechanismen auf zellulärer Ebene konnten aus (elektrophysiologischen) in vitro-Untersuchungen der letzten Jahre gewonnen werden. Von wesentlicher Bedeutung sind dabei Ionenkanäle in Zellen der okulären Oberfläche, die für die Signaltransduktion essentiell sind. Dabei handelt es sich um Transient Rezeptor Potenzial (TRP)-Kanäle, die überwiegend Ca<sup>2+</sup>-lonen leiten (Abbildung 2).

Damit konnten wir erstmals die funktionelle Relevanz des TRP-Kanalsubtyps TRPV1 (Capsaicin-Rezeptor) in der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen beim trockenen Auge und bei der Wundheilung der Hornhaut belegen. Der TRPV1-Kanal wird u.a. unter hyperosmolaren Bedingungen, wie beim trockenen Auge (geringe Tränenflüssigkeit bzw. zu viel "Salz" in der Tränenflüssigkeit infolge von Verdunstung) aktiviert. Mit diesem Befund lässt sich ein Zusammenhang der Capsaicin-Rezeptor-Aktivität und dem trockenen Auge erklären.

#### Diagnostik

Diagnostische Leitlinien wurden vom Dry Eye Workshop (DEWS) zuletzt 2017 publiziert. Diese basieren auf den Prinzipien der diagnostischen Aussagekraft, Objektivität der Minimal-Invasivität und der klinischen Anwendbarkeit (Craig et al., 2017). Es hat sich ein schrittweises Vorgehen bewährt, das auch für eine individuelle Therapie des trockenen Auges wichtig ist. Eine gezielte Anamnese ist wichtig, um relevante Vorerkrankungen und Risikofaktoren zu erfassen (s. Tabelle 1). Wesentlich ist die Spaltlampenuntersuchung mit anschließender Bestimmung von entweder a) Tränenaufrißzeit (BUT; nicht-invasiv), b) Osmolarität des Tränenfilms oder c) Anfärbung der Augenoberfläche. Anschließend kann beurteilt werden, ob ein hyperevaporatives oder hypovolämisches DES vorliegt (Craig et al., 2017).

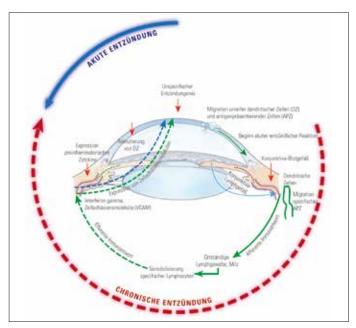


Abbildung 1: Hypothese des Mechanismus der akuten und chronischen Entzündung.

Als Befunde können konjunktivale Injektion, Epithelschädigung der Augenoberfläche, verminderter Tränenmeniskus und positives LIPCOF Zeichen (Lidkantenparallele konjunktivale Falten) an der Spaltlampe erhoben werden. Es wird zudem oft eine Beteiligung der Lider mit Meibom-Drüsendysfunktion, Sekretverhalt und entzündlichen Veränderungen mit Teleangiektasien beobachtet. Die Meibom-Drüsen sind Talgdrüsen am Rand der Augenlider. Im Ober- und Unterlid liegen ungefähr 70 dieser Drüsen. Die Meibom-Drüsen produzieren eine ölige Flüssigkeit, die die Lipidschicht (Fettphase) des Tränenfilms bildet. Diese äußerste Schicht des Tränenfilms sorgt als stabilisierende Schicht dafür, dass die Tränenflüssigkeit nicht verdunstet. Ist die Produktion der Lipidschicht durch die Meibom-Drüsen gestört, spricht man von einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MDD). Gleichzeitig kann das Ausmaß inflammatorischer Aktivität an der Augenoberfläche erfasst und graduiert werden. Wesentlich für die Graduierung ist die Anfärbung der Augenoberfläche mittels Vitalfarbstoffen, die in den Tränenfilm eingegeben werden. Fluoreszein färbt den präkornealen Tränenfilm und Epitheldefekte, während Lissamingrün apoptotisch untergegangene Zellen mit geschädigter Muzinschicht darstellt. Die Anfärbung der Hornhaut und Bindehaut ist ein ganz wesentlicher Teil der Diagnostik, der sich auch gut zum Monitoring unter der Therapie eignet.



Abbildung 2: Die Augenklinik der Charité verfügt über ein planares Patch-Clamping Setting, das Aufschluss zur Wirkung von Ionenkanälen bietet (Mergler et al.). Das Messprinzip ist in dem verlinkten Video vereinfacht dargestellt (Nanion, München).

Wirkstoff	Wirkstofftyp	Effekte aus in vitro-Studien in huma- nen Hornhaut- und Bindehautzellen
L-Carnitin	Osmoprotektant	Inhibiert TRPV1; reduziert Ca <sup>2+</sup> Influx; schützt Zellen vor oxidativen Stress; reduziert Zytokinfreisetzung
Ketorolac	nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR)	Inhibiert TRPV1, TRPM8; reduziert Ca <sup>2+</sup> Influx und durch Hyperosmolarität-in- duzierte Zellschrumpfung
Upadacitinib	JAK-Inhibitor (hemmt selektiv Januskinase 1)	Inhibiert TRPV1; reduziert Ca <sup>2+</sup> Influx
Taurin	Aminosulfonsäure (Cystein-Derivat)	Inhibiert L-Typ Ca <sup>2+</sup> Kanal; antioxidative Wirkung und verhindert durch Atropin hervorgerufene Schäden an der Augenoberfläche

Tabelle 2: Wirkstoff und beobachtete zellbiologische Effekte

Weiterhin werden verschiedene Tests angewendet, um die Sekretionsleistung der Tränendrüse zu messen und ein hypovolämisches DES zu verifizieren. Der Schirmer-I-Test wird durchgeführt, indem genormte Filterpapierstreifen im temporalen Drittel des unteren Lidrandes eingelegt werden. Nach 5 Minuten wird bei geschlossenen Augen die Befeuchtung des Filterpapierstreifens gemessen. Die Messwerte unterliegen starken Schwankungen (reflektorische Stimulation durch Reiben des Teststreifens). Es gibt keinen allgemein etablierten Normwert, eine Strecke unter 6 mm gilt jedoch als sicher pathologisch. Um die Basalsekretion zu prüfen, wird eine Minute vor der Durchführung ein Lokalanästhetikum getropft und der Test in gleicher Weise durchgeführt. Die Ergebnisse sind ca. 40 % niedriger als beim Schirmer-I-Test. Die Bestimmung der Osmolarität mittels Osmometer ist nicht Routine, wurde aber als ein wichtiges Kriterium in der Diagnostik des trockenen Auges eingeführt (DES workshop, 2017).

#### Therapie

Ziel der Behandlung des DES ist es, die natürliche Homöostase an der Augenoberfläche wiederherzustellen und langfristig die Beschwerden für die Betroffenen zu vermindern. Entsprechend der komplexen Genese des DES orientiert sich auch die Therapie an den grundlegenden pathophysiologischen Grundlagen.

#### Tränenersatzmedikation (TEM)

#### Informationer

- Prof. Dr. med. Uwe Pleyer, FEBO PD Dr. phil. nat. Stefan Mergler Klinik für Augenheilkunde Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 D- 13353 Berlin https://augenklinik.charite.de
- Weitere Informationen / TEM
   OmniVision GmbH
   Dr. rer. nat. Maria Burchert
   Lindberghstr. 9
   82178 Puchheim

Der Wert von TEM ist klinisch erwiesen, dennoch ist die Therapie aufgrund verschiedener Faktoren (z. B. Adhärenz) oft schwierig. Die große Vielzahl der auf dem Markt vorhandenen TEM-Produkte zeigt bereits, dass es nicht die ideale Substitutionstherapie gibt. Tränensubstitution mit Polyvinylalkohol (PVA), Polyvinylpyrrolidon (Povidon, PVP), Tamarindensamen-Polysaccharid, niedrigviskoser Hyaluronsäure oder Zellulosederivaten können von hochviskosen Carbomergelen und hochviskosen Hyaluronsäure-Präparaten unterschieden werden. Ein Lipidzusatz kann bei hyperevaporativer Benetzungsstörung sinnvoll sein. Eine Substitution der hochkomplexen Lipidphase des Tränenfilms ist allerdings nur unzureichend möglich.

Zunehmend werden TEMS mit Zusatzstoffen versehen, um biologischen Effekten und pathophysiologischen Mechanismen gerecht zu werden. Da die Hyperosmolarität des Tränenfilms beim DES für inflammatorische Veränderungen der Augenoberfläche relevant ist, werden auch Osmoprotektiva angewandt. Sie sollen der Oberflächenschädigung durch einen hyperosmolaren Tränenfilm entgegenwirken. Dazu werden verschiedene Ansätze verfolgt, die auch pathophysiologisch interessant sind und u.a. von unserer Arbeitsgruppe untersucht wurden. So konnte erstmals der positive Effekt von L-Carnitin, einer in Osmoprotektiva befindlichen Substanz, in Verbindung mit dem TRPV1-lonenkanal erklärt werden.

#### **Taurin**

Ähnliche Effekte lassen sich für Taurin erwarten. Die physiochemischen Eigenschaften von Taurin ähneln L-Carnitin. Taurin wirkt als Modulator verschiedener grundlegender Prozesse, einschließlich Osmoregulation, antioxidativer Wirkung mit Membranstabilisierung und intrazellulärer Calciumionenregulation. Es kann als zytoprotektives Molekül die Lipidperoxidation, die Calciumüberladung und die ROS-Akkumulation verringern. Taurin weist zudem über die Modulation von Neurotransmittern auch neuroprotektive Eigenschaften auf. Eine antioxidative Wirkung konnte auch in Hornhautepithelzellen beobachtet werden. Durch diese Wirkungen könnten darüber hinaus auch unerwünschte Effekte verringert werden, die z.B. bei der Anwendung von antiinflammatorischen Wirkstoffen beim moderaten DES (z. B. Kortikosteroide) auftreten. Zusammengenommen belegen diese Erkenntnisse, dass Taurin interessante Wirkungen in der Behandlung des DES aufweist. Ein erstes Kombinationsprodukt mit Hyaluronsäure, Lipiden und Taurin (HYLO-VISION® SafeDrop® Lipocur®) ist in Deutschland als OTC registriert.

#### Anti-Inflammatorische Therapie

Basierend auf den Empfehlungen der Fachgesellschaften sind antientzündliche Substanzen auf Stufe 2 des Therapiealgorithmus inidziert. Dies betrifft ca. 20-40 % aller Patienten mit leichten bis moderaten Formen des DES, die unter TEM keine ausreichende Besserung erlangen. Dazu können unterschiedliche Substanzgruppen wie z. B. Kortikosteroide, Antibiotika, Ciclosporin A, nichtsteroidale Antiphlogistika verwendet werden. Kortikosteroide sind "Klassiker" der anti-entzündlichen Behandlung und weisen eine große Wirkungsbreite auf. Die Substanzen unterscheiden sich stark in ihrer anti-entzündlichen Wirksamkeit an der Augenoberfläche. Dies betrifft neben der anti-entzündlichen Wirksamkeit auch ihre Penetrationsfähigkeit in das Auge (mit entsprechenden Nebenwirkungen wie eine Erhöhung des intraokularen Drucks und Kataraktbildung). Wenig penetrierende Kortikosteroide mit schwächerer anti-entzündlicher Wirksamkeit sind Hydrocortison und Medryson, während Dexamethason und Prednisolon sehr gut penetrieren und eine hohe anti-entzündliche Wirksamkeit aufweisen, aber ein erhöhtes Nebenwirkungsspektrum zeigen.

#### **Fazit**

Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung, die individuell mit antioxidativen und anti-inflammatorischen Substanzen behandelt wird. Dabei ist die Diagnostik von entscheidender Relevanz. Interessant wird es sein, inwiefern TEM optimiert werden können und Zusatzstoffe wie Taurin einen Zusatznutzen bieten. Neue Einblicke in die Pathophysiologie des DES auf zellulärer Ebene lassen erwarten, dass weitere Fortschritte auch in der Behandlung resultieren werden.

Literatur beim Verfasser

# Erste Gentherapie für Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B zugelassen

Die Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die zu einer Störung der Blutgerinnung führt und hauptsächlich das männliche Geschlecht betrifft. Noch bis in die 1960er-Jahre war die Lebensqualität von Menschen mit einer schweren Verlaufsform der Hämophilie deutlich eingeschränkt. Einblutungen in Gelenke und Muskulatur führten zu Fehlzeiten und stationären Aufenthalten. Erst mit Einführung der sogenannten "ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter" ab den 1970er-Jahren, konnte Hämophilie-Patienten eine wirksame Therapieoption mit Faktorkonzentraten angeboten werden. Heutzutage stehen in Deutschland seit Ende 2022 bzw. seit Anfang 2023 die ersten beiden Gentherapien für Patienten mit schwerer Hämophilie A und schwerer/mittelschwerer Hämophilie B zur Verfügung.

#### **Einleitung**

Die Hämophilie wird den Orphan Diseases zugeordnet, wobei die Hämophilie B mit etwa einem Betroffenen auf 20. - 30.000 männliche Geburten deutlich seltener als die Hämophilie A (einer von etwa 5.000 bis 8.000 männlichen Neugeborenen) auftritt. Es sind unterschiedliche Formen und Ausprägungen der erblichen Blutgerinnungsstörung bekannt.

Während es bei Hämophilie A an Aktivität des Blutgerinnungsfaktors VIII mangelt, fehlt bei Hämophilie B der Faktor IX.

Beim unbehandelten Hämophilen ist die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen - vorwiegend in Muskeln, Gelenken und Haut, seltener auch in den inneren Organen. Der Schweregrad der Hämophilie wird durch die Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors definiert.

Die Erkrankung ist oft mit operativen Eingriffen, einer konsequenten medizinischen Überwachung und in der Regel mit einer dauerhaften medikamentösen Therapie assoziiert. Das bedeutet für betroffene

AAV-Vektor mit

Abb. 1: Gentransfer mit AAV-Vektoren

Die für die Gentherapie eingesetzten AAV-Vektoren können sich nicht mehr vermehren. Die verschiedenen Serotypen haben unterschiedliche Präferenzen hinsichtlich ihrer Zielzellen, die sie effektiv transduzieren können. Sie integrieren nicht (zumindest nicht gezielt) in die körpereigene DNA der Zellen, sondern verbleiben als sog. Episome im Kern. Das funktionell zu ersetzende Gen verbleibt also unverändert in der Zelle. (Created with BioRender.com)

Patienten neben der körperlichen auch eine psychische Belastung. Seit Ende der 1960er-Jahre stehen für Patienten, insbesondere mit der schweren Verlaufsform, therapeutisch wirksame Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Verfügung, die ab den 1970er-Jahren von den Betroffenen selbst - im Rahmen der sogenannten "ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter" – verabreicht werden konnten. Faktor VIII und IX wurden seinerzeit noch ausschließlich aus menschlichem Blutplasma gewonnen. In den 1990er-Jahren kamen erstmals rekombinante Faktorkonzentrate zum Einsatz.

#### Behandlungsmöglichkeiten der Hämophilie

Die Behandlung eines Hämophilie-Patienten sollte mit Diagnosestellung und so früh wie möglich eingeleitet werden, um insbesondere Gelenkblutungen zu vermeiden. Dabei werden zu Therapiebeginn einmal wöchentlich niedrige Dosen eines Faktorkonzentrates, das den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzt, intravenös verabreicht.

Das Problem dabei: Die Patienten (vor allem mit Hämophilie A) haben ein hohes Risiko, einen sogenannten Hemmkörper zu entwickeln, der dazu führt, dass der Gerinnungsfaktor nicht mehr ausreichend wirkt. Bei initial niedrigen Dosierungen wird dieses Risiko etwas geringer eingeschätzt - man therapiert deshalb möglichst früh, aber in geringeren Dosen. Oft beginnt die Therapie schon, wenn das Kind ein halbes Jahr alt ist oder sobald die Venenverhältnisse es zulassen. Alternativ kann bei der Hämophilie A auch ein monoklonaler Antikörper für die Prophylaxe eingesetzt werden, der eine lange Halbwertszeit besitzt und alle 1 bis 4 Wochen subcutan appli-



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



Dr. med. Georg Goldmann

ziert wird. Neben den Faktor-Standardpräparaten und den soq. "Non-Faktor-Replacement-Therapien" (nur Hämophilie A), werden aktuell zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte, sogenannte EHL-Faktorprodukte (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz von diesen Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktor-Trough-Level (Faktor-Talspiegel) noch effek-

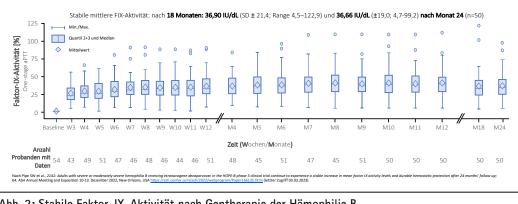


Abb. 2: Stabile Faktor-IX-Aktivität nach Gentherapie der Hämophilie B

tiver Blutungen vorgebeugt werden.

Daneben wird intensiv an neuen Medikamenten geforscht, die die Gerinnungssituation der Patienten noch stabiler halten sollen, wie z. B. die Hemmung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) oder Antithrombin. Seit vielen Jahren laufen bereits Studien zu Gentherapien; Seit August 2022 steht nun in Europa für die schwere Verlaufsform der Hämophilie A, und seit Februar 2023 für Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B eine zugelassene Gentherapie zur Verfügung (siehe Tab.). Daneben befinden sich weitere Gentherapieansätze in der klinischen Prüfung. Viele Patienten erhoffen sich von der Gentherapie nicht nur eine bessere Kontrolle ihrer Erkrankung, sondern gegebenenfalls auch vorübergehende oder gänzliche Heilung.

#### Gentherapie bei Hämophilie

Beim Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Mangel fehlt ein Eiweiß, das in der Leber (Faktor IX) oder hochspezialisierten Zellen, den sogenannten Sinusendothelzellen der Leber gebildet wird (Faktor VIII). Man schleust deshalb mittels Gentransfer eine neue, funktionsfähige Kopie des fehlenden Gens in die Leberzellen ein, dass die Information enthält, diesen Gerinnungsfaktor durch den Körper selbst in funkti-

Tabelle: Zeitlicher Entwicklungsverlauf der Gentherapie

Das Konzept der Gentherapie wird in der Zeitschrift Science als 1972: Behandlungsform in Erwägung gezogen.

1984: Dr. Gordon Vehar veröffentlicht einen Artikel über die erfolgreiche Klonierung des Faktors VIII.

1990: Erste Gentherapie-Studie am Menschen.

1999: In einer frühen Gentherapie-Studie über nicht Adeno-assoziierte Viren (AAV) werden Erkenntnisse über Risiken im Zusammenhang mit dem Potenzial einer schweren Immunantwort gewonnen.

2003: Das Humangenomprojekt wird abgeschlossen. China lässt die erste Gentherapie zur Behandlung von Kopf- und Hals-Karzinomen zu.

2005: Erste Gentherapie-Studie zur Hämophilie B mit AAV-Vektor-Technologie.

2015: Erste Gentherapie-Studie zur Hämophilie A mit AAV-Vektor-Technologie.

2012: Die erste Gentherapie für eine genetisch bedingte Fettstoffwechselstörung wird in Europa zugelassen. Auch sie beruht auf der AAV-Vektor-Technologie.

2017: Die erste Gentherapie für eine genetisch bedingte Augenerkrankung wird in den USA zugelassen.

2022: Die erste Gentherapie für die Behandlung der schweren Hämophilie A wird in Europa zugelassen.

2023: Die erste Gentherapie für die Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B wird in den USA (Dez. 2022) und Europa (Feb. 2023) zugelassen.

onsfähiger Form zu bilden. Bei den zugelassenen Therapien bleibt das genetische Ursprungsmaterial in den Chromosomen, also die Erbanlage zur Hämophilie, unverändert, was bedeutet, dass die Hämophilie weiterhin auf die Nachkommen vererbt werden kann. Andere Möglichkeiten der Gentherapie, die aber derzeit bei den beiden bisher zugelassenen Medikamenten bzw. den zulassungsrelevanten Studien zur Hämophilie nicht zur Anwendung kommen, sind die Ex-vivo-Gentherapie (dabei wird im Labor das funktionelle genetische Material in die Zellen des Patienten eingebracht, die dann wieder in den Körper zurückgegeben werden) und die Gen-Editierung, bei der eine Änderung an der ursprünglichen DNA vorgenommen wird. Diese Technik ermöglicht es, die ursprüngliche DNA zu reparieren oder neue DNA an einer bestimmten Stelle einzufügen. Derzeit werden die Gen-Editierungs-Methoden ZFN (Zinkfingernukleasen) und CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) weiter erforscht.

Beim Gentransfer wird mittels einer einmaligen intravenösen Infusion das neue funktionsfähige Gen in den Körper bzw. das Zielorgan eingebracht. Um das Gen zu schützen und dessen Einbringung in den Körper zu ermöglichen, wird ein Transportvehikel, eine sogenannte Genfähre, in der Regel aus einem neutralisierten Virus hergestellt (therapeutischer Vektor). Bei der Herstellung eines neutralisierten Virus wird das innere virale Material im Labor entfernt und nur eine leere Proteinhülle verwendet. Bei den für einen Gentransfer verwendeten Viren handelt es sich zumeist um Adenoviren. Adeno-assoziierte-Viren (AAV) und Lentiviren. Der therapeutische Vektor ist so konzipiert, dass das funktionsfähige Gen auf ein anvisiertes Gewebe ausgerichtet wird.

Bei der Hämophilie A und B ist dieses Ziel die Leber, da die Leber die Proteine generiert, die für die Blutgerinnung benötigt werden. (Bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise Chorea Huntington, ist das Gehirn das Ziel).

Bei den derzeit für die Gentherapie der Hämophilie verwendeten AAV-Vektoren dringt das neue funktionsfähige Gen in den Kern der Zielzellen ein (Abb.1). Dort soll es im Allgemeinen als Episom (kreisförmiges Stück DNA) außerhalb der Chromosomen vorliegen. Das ursprüngliche, körpereigene genetische Material in den Chromosomen bleibt also normalerweise unverändert.

Wie bei jedem Virus wird das Immunsystem des Körpers auf den neu eingebrachten therapeutischen Adeno-assoziierten-Virus-Vektor (AAV-Vektor) immunologisch reagieren. Da diese Viren auch in der Natur vorkommen und einige Personen bereits Antikörper gebildet haben, die zu einer Neutralisation der Therapie führen könnten, werden die Patienten vor der Gentherapie-Behandlung daraufhin untersucht, ob und in welcher Anzahl Antikörper gegen ein spezifisches Vektor-Virus vorliegen. Bei dem derzeit für die Therapie der schweren Hämophilie A zugelasssenen Wirkstoff (Valoctocogen Roxaparvovec) ist der Nachweis eines solchen Antikörpers ein Ausschlusskriterium zur Teil-

nahme an einer Therapie. Mit dem für die mittelschwere und schwere Hämophilie B zugelassenen Wirkstoff (Etranacogen dezaparvovec) hingegen können in gewissen Grenzen auch Patienten mit Antikörpern gegen den verwendeten AAV-Vektor erfolgreich behandelt werden.

### Studienergebnisse

Daten zur Langzeitwirkung des ersten zugelassenen Präparates zur Gentherapie der schweren und mittelschweren Hämophilie B (Etranacogen dezaparvovec) aus der bisher größten Gentherapie-Studie für Hä-

mophilie B (HOPE-B-Studie) zeigen, dass sich die jährliche Blutungsrate um 64 % gegenüber der Standarttherapie mit FIX-Prophylaxe weiter verringern ließ, wobei die Mehrzahl der Patienten in den ersten 18 Monaten nach der Gentherapie über keine Blutungen berichteten (63 % gegenüber 26 % in der Einleitungsphase mit FIX-Prophylaxe). Nahezu alle Patienten (96,3 %) konnten die Routine-Prophylaxe mittels FIX-Substitutionstherapie dauerhaft beenden. In dieser Phase-3-Studie erhielten insgesamt 54 Patienten zwischen 19 und 75 Jahren (durchschnittliches Alter 41,5 Jahre) mit einer überwiegend schweren Hämophilie B (FIX < 1 %) eine einmalige Infusion mit Etranacogen dezaparvovec. Bei den mit der Therapie behandelten Patienten lag die durchschnittliche Faktor-IX-Aktivität sechs Monate nach der Verabreichung bei 39 % und auch nach 24 Monaten stabil bei 36,7 % (Abb. 2). Die Studie zeigte weiterhin, dass Etranacogen dezaparvovec im Allgemeinen gut vertragen wurde. Mehr als 80 % der Nebenwirkungen bei den 53 Patienten, die an der 18-monatigen Nachbeobachtung beteiligt waren, wurden als mild eingestuft. Das Auftreten eines Hemmkörpers gegen FIX wurde nicht berichtet. Eine häufige Nebenwirkung der Gentherapie sind Erhöhungen der Leberenzyme, insbesondere Erhöhungen der ALT. Dies ist Ausdruck einer vorrübergehenden Immunreaktion gegen die gentherapierten Leberzellen, die unbehandelt zu einer Verringerung oder einem Verlust der therapeutischen Wirkung führen kann. In der Phase-3-Studie zur Gentherapie der Hämophilie A traten sie häufiger auf (ca. 80 %) als in den Studien zur Gentherapie der Hämophilie B (ca. 23 %). Bisher konnten alle aufgetretenen Leberwerterhöhungen mit einer vorübergehenden immunsuppressiven Therapie, zum Beispiel mit Glukokortikoiden, erfolgreich behandelt werden. Wichtig ist daher die engmaschige Kontrolle der Leberwerte in den ersten Monaten, um ggf. so früh wie möglich die Behandlung mit einer Immunsuppression einleiten zu können. Es zeigte sich, dass ein frühzeitiger Beginn der Immunsuppression zum Erhalt der Faktorexpression beitragen kann. In der Open-label-Phase-3-Studie zur Gentherapie der Hämophilie A lag die mediane Dauer der Immunsuppression bei 230 Tagen (22-551 Tagen). In der Phase-3-Studie der Gentherapie der Hämophilie B (HO-PE-B-Studie) musste die Immunsuppression im Median 74 Tage (51-130 Tage) lang durchgeführt werden, wobei kein Patient über die 26. Woche hinaus therapiert werden musste (Abb. 3).

#### Gentherapie als Chance

Die Gentherapie könnte für einige Hämophilie-Patienten einen sinnvollen therapeutischen Ansatz darstellen. Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts gab es keine adäquate Therapie für die genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung, was mit langen Krankenhausaufenthalten, Morbidität und Mortalität verbunden war. Die Einführung der

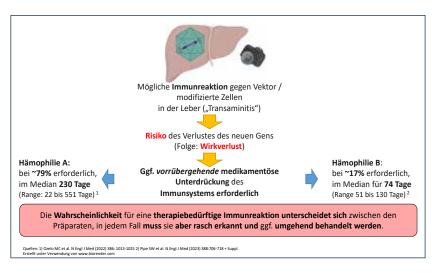


Abb. 3: Relevanz der engmaschigen Überwachung zu Therapiebeginn

ärztlich kontrollierten Heim-Selbstbehandlung mit vorbeugenden Injektionen ermöglichte betroffenen Patienten erstmals einen großen Therapiefortschritt, der eine verbesserte Teilhabe am normalen Leben ermöglichte.

Die Gentherapie ist als nächste Stufe von zahlreichen Entwicklungen in der Therapie der Hämophilie zugelassen worden. Sie bietet die Chance auf langfristig gesteigerte Faktorspiegel und somit mehr Freiheit und Unabhängigkeit im Alltag. Die meisten Patienten stehen dem neuen genbasierten Therapieansatz bisher positiv gegenüber. Insbesondere die nur einmalige gentherapeutische Behandlung lässt viele Patienten auf Unabhängigkeit von einer Dauermedikation hoffen. Ob Gentherapien zum Standard für Hämophilie-Patienten werden können oder nur für einige Betroffene geeignet sind, wird letztendlich die längerfristige Anwendung in der klinischen Praxis zeigen.

#### **Optimierte Patientenversorgung**

Durch die Implementation eines sogenannten Hub-and-Spoke-Modells soll zukünftig eine vom Wohnort und Hämophiliezentrum unabhängige integrierte Netzwerkversorgung für alle Patienten möglich sein, die sich zu einer Gentherapie entschließen. Beim Hub-and-Spoke-Modell wird eine zentrale Behandlungseinheit als Nabe (Hub), im Sinne eines schon in

der Gentherapie erfahrenen Behandlungszentrums eingerichtet, auf die alle weniger erfahrenen Behandlungszentren als Speiche (Spoke) zulaufen bzw. zugreifen können. Die zentrale Behandlungseinheit, also die Nabe (Hub), sollte über Erfahrung mit Gentherapiestudien und/oder Spezialisten verfügen, die Fachwissen in der Gentherapieforschung, -ausbildung und -überwachung, einschließlich Laborüberwachung, sicherstellen können. Das Hub-and-Spoke-Modell zielt darauf ab, eine abgestufte Versorgung im Rahmen von Kliniknetzwerken, die sich teilweise überlappen können, zu fördern, damit ein vollständiges Betreuungspaket für alle Patienten die sich zu einer Gentherapie entschließen, bereitgestellt werden kann, unabhängig von der regionalen Versorgungssituation des Patienten.

- Dr. med. Georg Goldmann Oberarzt Hämophiliezentrum Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg Ärztlicher Direktor Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin Universitätsklinikum Bonn Venusberg-Campus 1 53127 Bonn www.ukbonn.de
- Weitere Informationen: www.dhq.de www.igh.info www.cslbehring.de www.haemophilie-experte.de https://wfh.org www.HaemEvolution.de

# Angioödeme:

## Pathophysiologische Mechanismen und Therapie

Angioödeme (AE) sind episodische Schwellungen der Haut und/oder der Schleimhäute durch eine temporäre Gefäßpermeabilitätssteigerung, die durch vasoaktive Mediatoren wie Histamin oder Bradykinin ausgelöst werden können. Frequenz und Schweregrad variieren hochgradig, die Schwellungen können über Stunden bis hin zu mehreren Tagen bestehen. Bedrohlich sind insbesondere Schwellungen im Larynxbereich, die zu Asphyxie führen können.

Mastzell-vermittelte AE werden der Urtikaria zugeordnet und können mit aber auch ohne Quaddeln auftreten. Während früher Allergien als wichtigster Auslöser vermutet wurden, besteht heute Konsens, dass Autoimmunität/Autoreaktivität die häufigsten Ursachen für Urtikaria und damit auch Mastzellvermittelte AE darstellen. Behandlung der Wahl sind Antihistaminika, Glukokortikoide und gegebenenfalls auch Adrenalin im Akutstadium. Zur Prophylaxe kommen wie bei chronisch spontaner Urtikaria insbesondere Omalizumab und gegebenenfalls Ciclosporin zur Anwendung.

Bradykinin-vermittelte AE können angeboren oder erworben sein. Juckreiz und/oder Urticae fehlen; Medikamente, die bei allergischen Reaktionen zur Anwendung kommen, sind weitgehend wirkungslos. Erhöhte Bradykininspiegel können Folge überschie-Bender Aktivierung im Kallikrein-Kinin-System sein, aber auch von Störungen im Bradykininabbau.

Hereditäre Angioödeme (HAE) basieren meist auf Mutationen, die eine quantitative und/oder qualitative Verminderung von C1-Esteraseinhibitor (C1-INH) verursachen. Medikamente wie ACE-Hemmer verhindern den Abbau von Bradykinin und können im akquirierten Bradykinin-vermittelten Angioödem (ACEI-AE) münden. Durch Komplementverbrauch können lymphoproliferative Erkrankungen und durch Induktion von Autoantikörpern gegen C1-INH können Autoimmunerkrankungen zu komplementbedingten akquirierten Angioödemen (AAE-C1-INH) führen. Bei einem HAE tritt die erste Schwellung bei über 50 % der Betroffenen vor dem 20. Lebensjahr auf und nur bei ca. 4 % nach dem 40. Lebensjahr. Bei Erstmanifestation in einem höheren Lebensalter ist ein akquiriertes Angioödem wahrscheinlicher. Die Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Entitäten (siehe Tab.1) ist für das therapeutische Vorgehen unabdingbar.

Zur Behandlung kommen neben der Substitution von C1-INH Medikamente zur Anwendung, die Einfluss auf die Wirkung von Bradykinin nehmen.



Bei Vorstellung eines Patienten mit einem akutem Angioödem muss bedacht werden, dass sehr unterschiedliche Auslöser zugrunde liegen können. Das

klinische Bild gibt außer bei gleichzeitig bestehender Urtikaria keinen Hinweis auf die Pathophysiologie des Angioödems. ACE-Hemmer (seltener auch Sartane) aber auch andere Medikamente (siehe weiter unten) können ein AE auslösen; eine dezidierte Medikamenten-Anamnese ist in diesem Zusammenhang von besonderer Relevanz. Bei Patienten, die in Notfalleinrichtungen in Rom aufgrund von medikamentös ausgelösten Angioödemen vorstellig wurden, konnten in 26 % NSAID, in 18 % Antibiotika, in 12 % Antihypertensiva, in 9 % Antiasthmatika, in 7 % Protonenpumpenhemmer und in 4 % Antiepileptika als ursächlich identifiziert werden. Lassen sich keine Medikamente als ursächlich ausmachen, handelt es sich um ein Angioödem ohne gleichzeitig bestehende Urtikaria. Es muss an ein HAE gedacht werden, wenn:

- weitere Familienangehörige von AE betroffen sind,
- einige Tage vor der Attacke ein nicht-juckendes gyriertes Exanthem (Erythema marginatum) auf-
- Prodromalsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Depression oder Aggressivität berichtet werden.

Bei akutem Angioödem sollte unverzüglich behandelt werden! Bei unbekannter Pathogenese in der Regel zunächst wie bei einer Allergie mit Antihistaminika, Glukokortikoiden und gegebenenfalls Adrenalin. Insbesondere bei Schwellungen im Halsund Larynxbereich kann die unmittelbare Behandlung, die auch eine Tracheotomie/Koniotomie einschließen kann, lebensrettend sein.

Bei Bradykinin-bedingtem AE ist jedoch kein adäguates Ansprechen auf die anti-allergische Therapie und somit auch kein Therapieerfolg zu erwarten. Bei diesen Patienten muss die Behandlung mit Icatibant oder einem C1-INH Präparat in Erwägung gezogen werden. Insbesondere bei schweren Angioödemen sollte grundsätzlich immer eine weitere Abklärung folgen. Bei HAE ist die Untersuchung der gesamten Familie angezeigt, um gegebenenfalls weitere betroffene Familienmitglieder frühzeitig zu identifizieren.

Patienten mit diagnostiziertem HAE sollten ein geeignetes Medikament zumindest in doppelter Dosierung vorrätig haben und sind angehalten, das Medikament bei einer akuten Schwellung selbst zu applizieren.



Prof. Dr. med. Randolf Brehler

#### Abklärung bei Patienten mit anamnestischen Angioödemen

Bei allen Patienten mit anamnestischem AE ist hinsichtlich der zukünftigen Therapie die weitere differentialdiagnostische Abklärung essentiell. Tab. 2 gibt wichtige anamnestische Angaben und Befunde wieder, die Hinweise auf die Pathogenese eines AE geben können. Neben der ausführlichen Anamnese sind je nach Verdacht weiterführende Untersuchungen notwendig.

#### Mastzell-bedingte lgE/nicht-lgE vermittelte Angioödeme

Mastzell-bedingte AE können in jedem Lebensalter auftreten. Gleichzeitig bestehende atopische Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma, atopische Dermatitis, insbesondere Nahrungsmittelallergien) sind hinweisgebend. Angezeigt sind allergologische Untersuchungen einschl. Pricktest und Bestimmung von allergenspezifischen IgE-Antikörpern ggf. in Kombination mit oralen Provokationstests. Mastzellaktivierung und Histaminliberation kann durch IgE-Antikörper vermittelt sein, häufiger sind andere Trigger wie Intoleranzreaktionen, Infekte, Autoimmunität/Autoreaktivität. Diagnostik und Therapie folgen prinzipiell dem Vorgehen bei Urtikaria.

#### Bradykinin-vermittelte Angioödeme

#### Durch Medikamente bedingte erworbene Bradykinin-vermittelte Angioödeme:

ACE-Hemmer blockieren den Abbau von Bradykinin und können akute Attacken eines ACEI-AE auslösen. Bei 1 von 1000 Patienten tritt ein ACEI-AE innerhalb der ersten Therapiewoche auf, bei 20 % der Patienten nach mehr als 6 Wochen. Die Manifestation nach Jahren und auch Rezidive nach längerem Absetzen von ACE-Hemmern sind

berichtet worden. Die gleichzeitige Therapie mit Gliptinen zur oralen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und mTOR-Inhibitoren (Immunsuppressiva gegen Transplantatabstoßung) erhöhen das Risiko für ACEI-AE. Neprilysin (Wirkstoff bei Herzinsuffizienz), r-Gewebeplasminogenaktivator (Fibrinolytikum zur Thrombolyse) und Ronalazin (Natriumkanal-Inhibitor in der Ergänzungstherapie bei stabiler Angina pectoris) können Angioödeme auslösen. Patienten mit ACEI-AE sollten auf HAE untersucht werden, um sicherzustellen, dass ein HAE nicht erst unter Gabe von ACE-Hemmern manifest geworden ist. AT1-Rezeptorblocker hemmen den Abbau von Bradykinin nicht, können aber durch noch nicht endgültig geklärte Mechanismen, selten ebenfalls Angioödeme auslösen.

Komplementbedingte erworbene Angioödeme (AAE-C1-INH) können bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen durch eine C1-INH Synthesestörung verursacht werden (AAE-C1-INH Typ 1). Bei Autoimmunerkrankungen kann durch Induktion von Autoantikörpern gegen C1-INH das AAE-C1-INH Typ 2 ausgelöst werden. Bei Verdacht sind ausführliche Untersuchungen hinsichtlich der möglichen Grunderkrankungen angezeigt.

#### Hereditäre Angioödeme

#### Komplementbedingte hereditäre Angioödeme (HAE C1-INH):

Mit einer Prävalenz in der Größenordnung von 1:10.000 bis 1:50.000 handelt es sich um seltene Erkrankungen, denen autosomal-dominant vererbte Mutationen im SERPING-Gen (kodiert den Serinproteaseinhibitor C1-INH) zugrunde liegen. Bei dem häufigeren HAE-C1-INH Typ 1 führt die Genmutation zu einer Defizienz von C1-INH, bei HAE-C1-INH Typ 2 wird ein dysfunktionelles Proteins exprimiert. In ~20 % handelt es sich um Neumutationen, so dass sich aus der Familienanamnese keine Hinweise auf die Erkrankung ergeben.

Die klinischen Symptome werden durch Gefäßdilatation und Permeabilitätsstörungen der Gefäßwand ausgelöst. Attackenartige, nicht-juckende Schwellungen sind in jeder Lokalisation möglich, treten aber bevorzugt im Kopfbereich auf. Lebensbedrohlich sind Larynxschwellungen, die zum Tod durch Ersticken führen können. Häufig ist die Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, wobei abdominelle Attacken Schwellungen in anderen Lokalisationen um Jahre vorausgehen können. Bei bis zu 24 % der Patienten führen abdominale Beschwerden zu unnötigen chirurgischen Eingriffen (z. B. Verdachtsdiagnose "Appendizitis").

### Das ausgesprochen seltene HAEn-C1-INH (früher als HAE Typ III bezeichnet) betrifft fast ausschließlich Frauen und basiert nicht auf einer Störung im Kom-

plementsystem.

Nicht-komplementbedingte hereditäre Angioödeme:

HAE-n-C1-INH liegen unterschiedliche Genmutationen zugrunde. Die erste Schwellungsattacke tritt meist in der späten

Тур	Ursache (Mutation/Mediator)	C1 INH Konz.	C1 INH Funkt.	C4	C1q	
Bradykinin-bedingte angeborene Angioödeme						
C1-INH-HAE Typ I	SERPING1-Gen	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	nor.	
C1-INH-HAE Typ II	SERPING1-Gen	nor. / ↑	1	1	nor.	
HAE nC1-INH:						
HAE F12 HAE PIg HAE ANGPT1 HAE KNG1 HAE MYOF HAE HS3ST6 HAE UK	Faktor 12 Gen Plasminogen-Gen Angiopoetin-Gen Kininogen-Gen Myoferlin-Gen Glucosamine3-0-Sulfotransferase 6 Genmutation unbekannt	nor.	nor.	nor.	nor.	
Bradykinin-bedingte erworbene Angioödeme						
AAE-C1-INH Typ 1	Komplementverbrauch bei lymphoproliferativen Krh.	<b>1</b>	<b>\</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
AAE-C1-INH Typ 2	durch Autoantikörper gegen C1-INH	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>\</b>	
ACEI-AE	durch ACE-Hemmer	nor.	nor.	nor.	nor.	
Mastzell-bedingte Angioödeme						
lgE mediiertes Angioödeme mit Anaphylaxie		nor.	nor.	nor.	nor.	
lgE mediiertes Angioödem mit/ohne Urtikaria						
nicht-IgE mediiertes Angioödem mit/ohne Urtikaria		1				
Idiopathisches Angioödem						

Tabelle 1: Einteilung der Angioödeme , (↓ vermindert,↑ erhöht, nor. normwertig)

Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter auf, oft in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Östrogenen. Häufig sind Schwellungen im Bereich des Kopfes, Todesfälle durch Ersticken sind beschrieben.

#### Laboruntersuchungen

Bei Verdacht auf HAE werden C4, C1-INH-Konzentration und -Aktivität bestimmt, zur Unterscheidung zwischen C1-INH-HAE und C1-INH-AAE dient die Untersuchung von C1g (siehe Tab. 1). Bei komplementbedingten Angioödemen ist die C4 Konzentration bei ca. 98 % der Patienten vermindert. Die Bestimmung der C1-INH Funktion ist aufwändig; Citrat Plasma muss exakt nach Anweisung des Labors gewonnen und transportiert werden. Erhöhte Werte sind klinisch unbedeutend und können für eine Entzündung sprechen, Werte <70 % gelten als vermindert, Werte <50 % weisen auf die Diagnose hin. Komplementuntersuchungen sollen zur Diagnosestellung zumindest zweimal durchgeführt werden.

Die Diagnostik des HAE nC1-INH kann aktuell nur durch Mutationsanalysen gesichert werden, sämtliche Komplementwerte sind normwertig. Identifiziert wurden bislang Mutationen in 6 unterschiedlichen Genen.

Insbesondere bei Erstmanifestation eines Angioödems im Alter von >30 Jahren und negativer Familienanamnese muss auch an ein AAE-C1-INH gedacht werden. Bei vermindertem C1g sollten eine Eiweißelektrophorese durchgeführt werden und gegebenenfalls nach Antikörpern gegen C1-INH, die C1-INH inaktivieren, gefahndet werden.

#### Therapie

Im akuten Stadium werden bei Mastzell-bedingten Angioödemen Antihistaminika, Glukokortikoide und gegebenenfalls Adrenalin eingesetzt. Zur Prophylaxe stehen nicht-sedierende Antihistaminika und bei Antihistaminikaresistenz add-on Omalizumab zur Verfügung (Vorgehen wie bei Urtikaria). In der Stufe 4 kann mit Ciclosporin A behandelt werden, das zur Therapie der Erkrankung aber nicht regulär zugelassen ist.

Für die medikamentöse Therapie des C1-INH-HAE sind verschiedene Medikamente zugelassen. Bei Verwendung aus Plasma hergestellter C1-INH Präparate (pdC1-INH) ist die Dokumentationspflicht für Blutprodukte zu beachten. In der Therapie wird zwischen akuter Behandlung, Kurzzeit- und Langzeitprophylaxe unterschieden.

Für die Akuttherapie des C1-INH-HAE stehen in Deutschland C1-INH Präparate zur intravenösen Verabreichung zur Verfügung. Subkutan kann der BR 2 Antagonist Icatibant verabreicht werden. Das synthetisch hergestellte Medikament hat eine bradykininähnliche Struktur und verhindert die Bindung von Bradykinin an den Bradykinin-2-Rezeptor. Für die orale Therapie kann Tranexamsäure zur Anwendung kommen.

Eine Kurzzeitprophylaxe dient der Vermeidung von Schwellungsattacken z. B. durch Traumata bei zahnärztlichen/chirurgischen Eingriffen besonders im Kopf/Halsbereich. Auch bei schweren Infektionserkrankungen besteht die Indikation zur Kurzzeitprophylaxe.

Prof. Dr. med. Randolf Brehler Universitätsklinikum Münster Klinik für Hautkrankheiten Ambulanz für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin Von-Esmarch-Straße 58 D-48149 Münster https://www.ukm.de/kliniken/ hautklinik

Ziel der Langzeitprophylaxe des HAE ist die vollständige Kontrolle der Erkrankung, was dem Patienten ein normales Leben ermöglichen soll.

Der Effekt der Langzeittherapie mit C1-INH-Präparaten ist dosisabhängig. In publizierten Daten zur Wirksamkeit erreichten 58 % der Patienten mit moderatem HAE durch die subkutane Gabe von 60IU/kg eine mehr als 90%ige Reduktion in der Häufigkeit ihrer HAE-Attacken.

	Mastzell- bedingtes Angioödem	Bradykinin- bedingtes Angioödem	
Juckreiz und Urticae	+	-	
Erythema marginatum 2–3 Tage vor Angioödem	_	+	
Attackenartige Bauchschmerzen in Verbindung mit dem Angioödem		+	
Einnahme von NSAID oder Antibiotika	+		
Einnahme von ACE-Hemmern oder Sartanen		+	
Erstmanifestation im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme hormoneller Antikonzeptiva		+	
Ansprechen auf Antihistaminika und Glukokortikoide	+	-	
Ansprechen auf C-Esterase-Inhibitor/Bradykinin-Rezeptorantagonist	-	+	
Angioödem in der Familie		+	
Dynamik der Schwellung	Minuten bis Stunden	Stunden	
Dauer der Schwellung	Stunden	Stunden bis Tage	

Tabelle 2: Anamnestische Angaben und Befunde zu Mastzell-bedingten bzw. Bradykinin-vermittelten Angioödemen ("+" spricht für; "-" spricht gegen)

Nach Lenschow M, Bas M, Johnson F, Wirth M, Strassen U. A score for the differential diagnosis of bradykinin- and histamine-induced head and neck swellings. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology Published Online First: 2 May 2018. doi:10.1007/s00405-018-4989-1

Nach Literatur sprechen auch Patienten mit HAE nC1-INH auf eine Therapie mit den für C1-INH-HAE zugelassenen Medikamenten an, zugelassen ist keins der Medikamente für diese Diagnose. Bei Frauen kann die Behandlung mit Desogestrel angezeigt sein.

Wie das HAE Typ 1 und 2 basiert das AAE auf Verminderung/Funktionseinschränkung des C1-INH, prinzipiell haben damit auch die für das HAE zugelassenen Medikamente bei C1-INH-HAE eine Wirksamkeit, zugelassen für diese Diagnose ist allerdings keins dieser Medikamente.

Auch ACE-Hemmer bedingte akquirierte Angioödeme sind durch Bradykinin vermittelt. Zur Wirksamkeit von C1-INH und Bradykinin-Inhibitoren wurden Studien durchgeführt; eine Zulassung für diese Erkrankung hat keins der Medikamente.

#### Ausblick

Aktuell sind weitere Medikamente zur Akuttherapie und Prophylaxe von Angioödemen in klinischer Prüfung. Garadacimab ist ein Inhibitor von XIIa, dessen Wirksamkeit und Sicherheit zur Prophylaxe bei HAE bereits in einer Phase-3-Studie belegt wurde. Schwellungsattacken konnten durch die insgesamt nebenwirkungsarme Therapie im Vergleich zu Placebo um 87 % reduziert werden. In der Entwicklung befinden sich weitere Medikamente, die auf die Inhibition von Plasma-Kallikrein, Antagonisierung des Bradykinin BII Rezeptors oder verstärkte C1 INH Expression abzielen.

#### **Fazit**

Als Angioödeme werden intermittierend auftretende Schwellungen der Haut und Schleimhaut zusammengefasst, denen unterschiedliche Ursachen und pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. Angioödeme können Mastzell- oder Bradykinin-vermittelt sein. Larynxschwellungen sind nicht selten lebensbedrohlich. Bei Diagnose eines hereditären Angioödems ist eine genetische Beratung von Familienan-Literatur beim Verfasser gehörigen dringend anzuraten.

# Stoffwechselkontrolle mit Glukosesensoren bei Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein Überbegriff für verschiedene Erkrankungen des Stoffwechsels, die aufgrund von Insulinmangel und/oder verminderter Insulinwirkung zu erhöhten Blutzuckerwerten führen. Die Insulin-Glukose-Homöostase ist von fundamentaler Bedeutung für ein gesundes und unabhängiges Leben. Störungen umfassen schwere und häufige Erkrankungen, insbesondere alle Formen des Diabetes mellitus und des Prädiabetes, aber auch Krankheitsbilder, die mit Hypoglykämien einhergehen. Alle diese Erkrankungen führen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität. Durch die Einführung der kontinuierlichen Glukosemessung konnten in den letzten Jahren erhebliche Verbesserungen in der Diabetestherapie erreicht werden.

#### **Einleitung**

Der Blutzucker wird physiologischerweise durch einen hochverstärkten biologischen Regelkreis gesteuert. Eine Störung bei Diabetes mellitus stellt sowohl die Betroffenen als auch das medizinische Fachpersonal vor Herausforderungen. Erschwert wird die Stoffwechselkontrolle insbesondere durch die langen Messintervalle in der konventionellen Selbstmessung des Blutzuckers mit "blutigen" Messgeräten (SMBG). Erfreulicherweise wurden in den letzten Jahren erhebliche Verbesserungen erzielt, welche die Glukosemessung, die Interpretation der Messergebnisse und die Übersetzung in therapeutisches Handeln revolutioniert haben.

### Das konventionelle therapeutische Monitoring

Jahrzehntelang ruhte die Stoffwechselkontrolle bei Diabetes auf zwei Säulen: Der HbA1c-Bestimmung und der Selbstmessung des Blutzuckers, letztere bei insulinabhängigen Diabetesformen mindestens viermal täglich, mitunter auch häufiger.

Das sogenannte HbA1c ist eine Unterform des Hämoglobins. HbA1c-Werte werden verwendet, um den durchschnittlichen Zuckergehalt im Blut von Diabetikern zu ermitteln.

Die HbA1c-Fraktion bildet den mittleren Blutzucker während der Lebensdauer der Erythrozyten von ca. 120 Tagen ab. Die Methode hat den Vorteil, dass die grundsätzliche Einstellung abgebildet wird und ist damit weniger abhängig von kurzfristigen Einflüssen wie einer Mahlzeit und passagerem Stress. Außerdem ist die präanalytische Stabilität der Assays größer als bei Glukosebestimmungen und erfordert keine Nüchternheit. Andererseits gibt es Störgrößen, welche die HbA1c-Bestimmung unzuverlässig machen können (z. B. genetische Faktoren, Anämien, Schwangerschaft, Leberzirrhose, Alkoholexzess und Fettstoffwechselstörungen). Das größte und grundsätzlich nicht lösbare Problem besteht allerdings darin, dass der mittlere Blutzucker nicht die Glukosevariabilität abbildet.

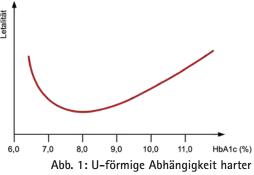
Gerade bei niedrigen Blutzuckerspiegeln resultiert die (insbesondere bei Diabetes mellitus Typ 1 und 3c oft erhebliche) Variabilität in schweren Unterzuckerungen. Dies dürfte den Hauptgrund für die in Abb. 1 dargestellte U-förmige Abhängigkeit wichtiger Endpunkte wie der Sterblichkeit von der HbA1c-Fraktion darstellen.

Auch die mehrmals tägliche Selbstmessung der Blutglukose (SMBG) kann drohende Entgleisungen nicht frühzeitig detektieren. Daher kommen Anpassungen der Insulintherapie nicht selten zu spät.

#### CGM-Geräte und Sensortechnik

Glukosesensoren messen die Gewebszuckerkonzentration (interstitielle Glukosekonzentration Cl. Abb. 2). Diese ist nicht identisch mit der Blutzuckerkonzentration. Dieser grundsätzliche und prinzipiell unvermeidliche Nachteil wird dadurch kompensiert, dass die Glukosesensoren den Gewebszucker in sehr kurzen Zeitintervallen in der Größenordnung von Minuten messen. Durch Berücksichtigung der Änderungsrate des Gewebezuckers kann der Algorithmus des Systems darüber hinaus die effektive Latenz rechnerisch verkürzen.

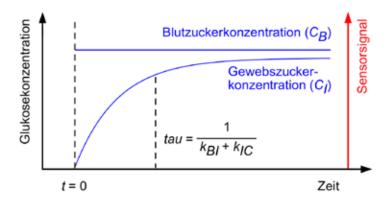
Der eigentliche Glukosesensor ist in ein Gerät zur kontinuierlichen Glukosemessung integriert. Dieses als CGM-Gerät (für continuous glucose measurement) bezeichnete Device stellt auch den Kontakt zu Empfängergeräten (z. B. Smartphone, Insulinpumpe oder spezielles Lesegerät) her. Der Glukose-



Endpunkte von der HbA1c-Fraktion



Priv.-Doz. Dr. med. Johannes W. Dietrich



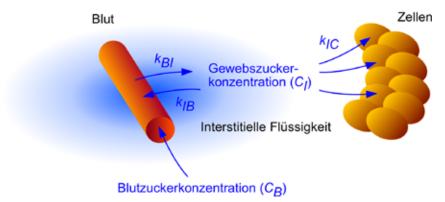


Abb. 2: Prinzip der interstitiellen Glukosemessung (nach Thomas und Heinemann)

sensor verwandelt die Gewebszuckerkonzentration in ein physikalisches, elektrisch abgebildetes Signal, das dann von der Elektronik digitalisiert und schließlich über ein Nah-Funkverfahren (z. B. Bluetooth) an ein Empfängergerät übermittelt wird.

Nur noch von historischem Interesse ist die Flash- oder isGGM-Messung, bei der der Sensor regelmäßig manuell von einem Gerät abgelesen werden muss. Heutige CGM-Geräte unterstützen sämtlich den Realtime- oder rtCGM-Modus, bei dem das Device selbsttätig Kontakt mit dem Empfängergerät aufnimmt. Hierüber sind Warnfunktionen, z. B. bei Hypoglykämie und schnell sinkendem Blutzucker möglich und individuell programmierbar, und natürlich ist der Realtime-Modus notwendig für die Koppelung mit Insulinpumpen.

Manche Sensormodelle ermöglichen (und erfordern) eine Kalibration gegen eine SMBG-Messung. Andere sind bereits ab Werk kalibriert. Aber auch hier sind regelmäßige "blutige" Kontrollen notwendig, um die Therapiesicherheit zu gewährleisten.

### Interpretation der CGM-Resultate: Das ambulante Glukoseprofil

Die Datenfülle, die von CGM-Geräten geliefert wird, ermöglicht eine völlig neue Art der Interpretation der Stoffwechsellage. Hierfür wurde in den letzten Jahren die Technik des ambulanten Glukoseprofils (AGP) entwickelt. Das AGP stellt die Medianwerte und Perzentilen (je nach Software 5, 25, 75 und 95 % oder 10, 25, 75 und 90 %) des Gewebezuckers im Tagesverlauf graphisch dar (Abb. 3). Darüber hinaus werden weitere statistische Maßzahlen berücksichtigt, die vom Lesegerät, der gekoppelten App oder der Diabetes-Management-

Software geliefert werden. Kriterien für eine gute Diabeteseinstellung sind in Abb. 4 wiedergegeben.

Die meisten Programme liefern auch Informationen zum prozentualen Variationskoeffizienten der Glukosekonzentrationen, der unter 36 % liegen soll, und dem Glucose Management Indicator (GMI), ein berechnetes Schätzmaß für die HbA1c-Fraktion (innerhalb des dargestellten Zeitabschnitts).

Die graphische Auswertung des AGP liefert Informationen über "problematische" Tageszeiten, die eine vorrangige Optimierung erfordern. Neben der Form der Mediankurve sind auch die Breite des Interquartilbereichs (50 % der Werte zwischen der 25 %-und der 75 %-Perzentile) und des 8. bzw. 9. Interdezilbereichs (80 % der Werte zwischen der 10 %- und der 90 %-Perzentile bzw. 90 % der Werte zwischen der 5 %- und der 95 %-Perzentile) von Bedeutung.

Auch die Datenqualität ist zu beachten. Für valide Aussagen sollte die Konnektivität (Aktivitätszeit des Sensors) über 70 % betragen, und es sollte mindestens ein Zeitabschnitt von 14 Tagen (bis 4 Wochen) erfasst sein.

#### Sensor-unterstütze Therapie

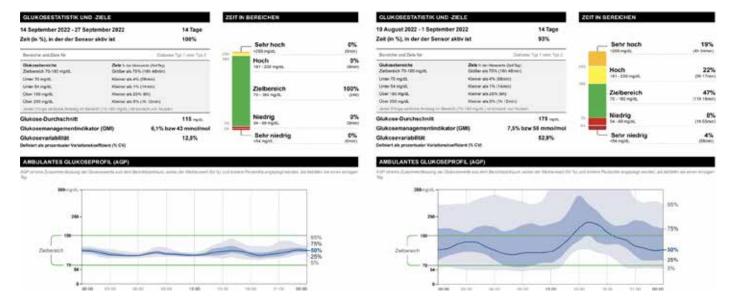
Sinnvoll ist die Sensornutzung insbesondere dann, wenn sie in eine therapeutische Maßnahme übersetzt wird. Dies kann bereits darin bestehen, dass Hypoglykämien rechtzeitig erkannt werden und dann geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. Auch der Lerneffekt kann von Bedeutung sein, wenn die Betroffenen Erfahrung mit Einflussfaktoren auf die Glukosekonzentration wie Sport, Ernährung, Stress etc. sammeln.

#### Nachfolgend sollen spezifische CGM-gestützte Behandlungsformen dargestellt werden:

Als sensorunterstützte Therapie (SUT) wird eine intensivierte Insulintherapie (ICT) bezeichnet, bei der die Stoffwechselkontrolle mit einem CGM-Gerät erfolgt. Der Sensor wird dabei in der Regel über ein Smartphone oder ein spezielles Lesegerät ausgelesen. Auf dieser Grundlage kann die Therapie gestaltet werden. Beim Einsatz eines Smartphones können spezialisierte Apps behilflich sein, die Therapie zu optimieren, z. B. durch Dosierungsvorschläge.

Bei der sensorunterstützten Pumpentherapie (SUP) wird eine Insulinpumpe mit einem Sensor gekoppelt. Heutige Pumpen können vielfach nicht nur die Sensorwerte anzeigen (wie bei der ursprünglichen klassischen SUP), sondern mit Hilfe eines Algorithmus die Basalrate anpassen (und mitunter auch Mikroboli abgeben). Der Algorithmus kann dabei in der Pumpe selbst laufen oder auch in einer externen App eines Smartphones, das dann sowohl mit dem CGM-Gerät als auch der Pumpe gekoppelt sein muss.

Die einfachsten Algorithmen setzen nur eine Notabschaltung bei Hypoglykämie (LGS für low glucose suspend) oder drohender Unterzuckerung (PLGM für predictive low glucose management)



um, neuere Algorithmen implementieren einen weitgehend kompletten Regelkreis (Hybrid-Closed-Loop-System), der sowohl niedrige als auch hohe Blutzuckerwerte ausregeln kann (AID für automated insulin delivery). Herstellerspezifisch sind die Algorithmen auf unterschiedliche Weise implementiert, z. B. als Proportional-Integral-Differential- (PID-) Regler, als modellprädiktive Regelung (MPC) oder als Fuzzy Logic-System. Oft kommen auch Kombinationen verschiedener Grundalgorithmen zum Einsatz.

#### Evidenz

Zahlreiche Studien, systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen konnten inzwischen eine Verbesserung der Stoffwechsellage durch eine CGM-gestützte Therapie nachweisen. Diese ist durch eine Verminderung der HbA1c-Fraktion bei gleichzeitiger Reduktion von Hypoglykämien gekennzeichnet. Bei Typ-1-Diabetes ist möglicherweise auch das Risiko für Ketoazidosen reduziert. Die Verbesserung der HbA1c-Werte fällt umso stärker aus, je höher die initiale HbA1c-Fraktion war.

Kürzlich konnte eine Meta-Analyse dokumentieren, dass eine Reduktion der HbA1c-Werte und des Hypoglykämierisikos auch im Falle einer SUT bei Diabetes mellitus Typ 2 erreicht wird.

Eine AID-Therapie hängt notwendigerweise von einer Koppelung der Insulinpumpe mit einem Glukosesensor ab. Auch hier konnte durch mehrere Studien eine Verbesserung der Stoffwechsellage demonstriert werden.

Schwieriger als eine Bewertung der Stoffwechsellage ist die Untersuchung harter Endpunkte, da hier naturgemäß lange Zeit vergehen muss, bis Ereignisse eintreten und auf dieser Grundlage Unterschiede festgestellt werden können. In jüngster Zeit konnten aber auch diesbezüglich Vorteile einer CGM-Versorgung nachgewiesen werden, und zwar für das neonatale Outcome bei Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 1 und für das Überleben bei kritisch Kranken in der Intensivmedizin. Vorteile bestehen auch hinsichtlich der Lebensqualität, insbesondere bei Hypoglykämieangst.

Die glykämische Variabilität stellt einen wichtigen Risikofaktor dar, der möglicherweise die Bedeutung der HbA1c-Fraktion übertrifft. Es ist daher wahrscheinlich, dass in Zukunft weitere Vorteile hinsichtlich harter Endpunkte nachgewiesen werden.

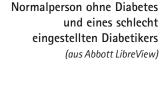


Abb. 3: Ambulante

Glukoseprofile einer

Literatur beim Verfasser

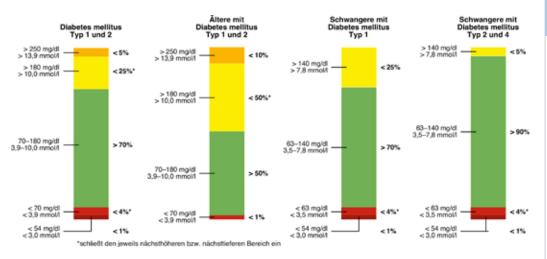


Abb. 4: Zielbereiche des ambulanten Glukoseprofils

Priv.-Doz. Dr. med. Johannes W. Dietrich Sibylle Funken Diabetesberaterin DDG Sektion Diabetologie, Endokrinoloaie und Stoffwechsel Diabeteszentrum Bochum/Hattingen Zentrum für Diabetestechnologie Katholisches Klinikum Bochum Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum Gudrunstr. 56 44791 Bochum www.endokrinologie.org

# **Akromegalie:**

### Eine seltene endokrinologische Erkrankung

Die Akromegalie entsteht durch einen Überschuss an Wachstumshormon (growth hormone, GH), das unkontrolliert aus einem meist gutartigen Tumor der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) freigesetzt wird (Abb. 1). Die endokrinologische Erkrankung verläuft in der Regel schleichend, sodass die Diagnose oft erst verzögert gestellt wird. Eine Therapie sollte jedoch frühzeitig erfolgen, um schwerwiegende Folgekomplikationen der Akromegalie verhindern zu können. Daher sind ein stetes Bewusstsein für die Erkrankung bzw. für die charakteristischen Symptome einer Akromegalie und eine frühzeitige Diagnosestellung von bedeutender therapeutischer Relevanz<sup>(1)</sup>.



Dr. med. Svenja Meyhöfer

Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer



Dr. med. Georg Serfling

#### **Epidemiologie**

Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz der Akromegalie pro Jahr liegt weltweit bei etwa 1,1 Fällen pro 100.000 Einwohner. Aktuelle Studien gehen von einer Prävalenz von >13 Fälle pro 100.000 Einwohner aus (2). Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 40 und 50 Jahren. Vermutet wird, dass die Diagnose, aufgrund des schleichenden Beginns der Symptomatik, meist erst viele Jahre nach Beginn der Erkrankung gestellt wird.

#### Symptomatik

Die klinischen Manifestationen einer Akromegalie reichen von Anzeichen einer Akrenwucherung, Weichteilschwellung, Arthralgien, Kieferprognathie, Nüchternhyperglykämie und Hyperhidrose bis hin zu florider Osteoarthritis, Frontalknochenvorwölbung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und respiratorischer sowie kardialer Insuffizienz. Insbesondere die Skelettveränderungen und Arthropathien gehen bei den Patienten mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Die verdickten Gelenkknorpel, periartikuläre Verkalkungen, Überwucherung von Osteophyten und Synovitis können oft nur eingeschränkt therapiert werden. Wenn die Wachstumshormonspiegel bereits während der Kindheit vor dem Verschluss der Epiphysenfugen erhöht sind, führt dies zu einem beschleunigten Längenwachstum und Gigantismus. Erhöhte Wachstumshormon- und Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1)-Spiegel können auch zu strukturellen und funktionellen Herzveränderungen führen. Patienten mit Akromegalie leiden nicht selten unter Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzklappenerkrankungen. Bei unbehandelter, länger andauernder Erkrankung entwickelt sich eine konzentrische Myokardhypertrophie und es kommt zu einer diastolischen und insbesondere therapeutisch nicht mehr reversiblen Herzinsuffizienz(1).

#### Diagnostik

Bei gesunden Menschen ohne Akromegalie ist Wachstumshormon, welches mit Standardassays gemessen wird, über den größten Teil des Tages nicht nachweisbar (<0,2 μg/l). Wachstumshormon ist nämlich sehr flüchtig und zudem erfolgt die Sekretion pulsatil mit nur etwa 10 intermittierenden

Impulsen pro 24 Stunden. Diese finden am häufigsten nachts statt, sodass hier Spiegel bis zu 30 μg/l erreicht werden können. Diese kurzzeitigen, aber physiologischen Spitzenwerte, können dann vergleichbar hoch sein wie die erhöhten Wachstumshormonspiegel bei Patienten mit Akromegalie (1). GH induziert zudem die Synthese des peripheren Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors 1, Insulin-like growth factor-I (IGF-1) in der Leber (3). IGF-1 ist deutlich stabiler als GH und eignet sich daher als guter Parameter für die Basisdiagnostik sowie Therapie-Kontrolle bei Akromegalie. Die IGF-1-Spiegel steigen während der Kindheit an, sind in der späten Adoleszenz am höchsten und nehmen im Erwachsenenalter ab. Dabei sind die Werte auch Geschlechts-spezifisch unterschiedlich und werden durch genetische Faktoren bestimmt. Zu beachten ist, dass während der Schwangerschaft auch erhöhte IGF-1-Spiegel gemessen werden können. Weiterhin ist die Produktion von IGF-1 bei unterernährten Patienten sowie bei Patienten mit Lebererkrankungen, Hypothyreosen oder schlecht eingestelltem Diabetes mellitus herunterreguliert. Obwohl die IGF-I-Spiegel normalerweise die integrierte sekretorische Aktivität des Wachstumshormons widerspiegeln, können geringfügig erhöhte Wachstumshormonspiegel nicht einheitlich hohe IGF-1-Spiegel induzieren (1).

Als Suchtest zur Diagnostik einer Akromegalie eignet sich die Bestimmung von IGF-1 im Labor. Ein Alters- und Geschlechts-spezifisch normaler IGF-I-Spiegel schließt jedoch die Akromegalie nicht eindeutig aus. Daher sollte bei klinischem Verdacht auf eine Akromegalie ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden mit gleichzeitiger Messung von GH. Dieser Funktionstest gilt als Goldstandard der Akromegalie-Diagnostik. Liegen die GH-Spiegel über 1 μg/L, gilt die Diagnose als gesichert.

Bei fehlender GH-Suppression im OGTT sollte eine weitere bildgebende Diagnostik der Hypophyse mittels Kernspinntomographie (MRT) erfolgen, um ein mögliches Hypophysenadenom zu diagnostizieren (1,2,4). Mittels Hypophysen-MRT mit Kontrastmittelgabe kann eine sehr genaue Darstellung erfolgen (Abb. 2).

Adenome mit einem Durchmesser von mehr als 2 mm können bereits detektiert werden. Weiterhin ist hierdurch eine Abschätzung der Ausdehnung des Tumors und eine Kompression auf Nachbarregionen (z. B. Chiasma opticum) möglich. Bei Diagno-

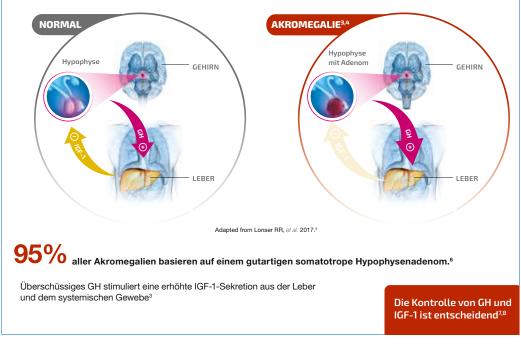


Abbildung 1: Ursachen der Akromegalie

sestellung haben mehr als 75 % der Patienten mit Akromegalie bereits ein Makroadenom (>10 mm Durchmesser).

### Therapie

Therapeutisch wird eine möglichst vollständige Entfernung des Hypophysenadenoms sowie die Normalisierung der Wachstumshormonund IGF-1-Spiegel angestrebt. Auch wenn postoperativ kein Hypophysentumor mehr nachweisbar ist, können weiterhin erhöhte Wachstumshormonspiegel festgestellt werden, weswegen die radiologische Remission nicht mit der hormonellen Remission gleichzusetzen ist. Falls die vollständige Entfernung des Hypophysenprozesses nicht möglich ist, wird eine optimale lokale Tumorkontrolle zur Vermeidung von lokalen Komplikationen (wie z. B. Bedrängung des Chiasma opticums) angestrebt. Therapeutisch stehen neben der Operation auch Medikamente und die Bestrahlung des Hypophysenadenoms zur Verfügung. An deutschen Zentren benötigen ca. die Hälfte der Patienten eine medikamentöse Therapie, wodurch ca. 75 % der medikamentös behandelten Patienten eine biochemische Kontrolle erreichen (5). Nebenwirkungen der Therapie sind relativ selten (6).

Gegebenenfalls müssen außerdem Komplikationen wie z. B. eine Beeinträchtigung der übrigen hormonellen Funktionen der Hypophyse (Hypophyseninsuffizienz) durch eine optimale Hormonsubstitution adressiert werden.

Die Therapie der Wahl stellt die operative Entfernung des ursächlichen Hypophysenadenoms dar. Aufgrund des Umstandes, dass die Mehrzahl der Patienten bei Diagnosestellung ein Makroadenom (>1 cm) der Hypophyse aufweist und sich hierbei häufig bereits lokale Komplikationen wie z. B. die Infiltration des Sinus cavernosus zeigen, ist eine Remission der Erkrankung nach der Operation nur in etwa der Hälfte der Fälle zu beobachten. Im Vergleich hierzu kann nach Operation eines Mikroadenoms (<1 cm) eine Remission in knapp 80 % der Patienten erreicht werden (7).

Bei unvollständiger Entfernung des Hypophysenadenoms ist eine weitere medikamentöse oder strahlentherapeutische Therapie zur Behandlung des Wachstumshormonexzesses notwendig. Im Vergleich zur primären medikamentösen Therapie, konnte durch die partielle Resektion des ursächlichen Hypophysenadenoms mit anschließender medikamentöser Therapie in einer kleinen prospektiven Studie eine deutlich höhere Remissionsrate (7 % vs. 54 %) erreicht werden (8). Aus diesem Grund sollte auch bei präoperativ invasiven Hypophysenadenomen eine Teilresektion angestrebt werden.

Nachdem sich unter der medikamentösen Therapie neben einer Senkung der Wachstumshormonspiegel auch eine Reduktion der Tumorgröße erreichen lässt, liegt bei präoperativem Nachweis eines invasiven Tumorwachstums die vorherige medikamentöse Therapie nahe, um die Chance einer vollständigen Tumorresektion zu erhöhen. Wie erfolgreich ein solches Vorgehen ist, lässt sich mit der derzeitigen Studienlage nicht abschließend beantworten, sodass der präoperative Einsatz einer medikamentösen Therapie immer individuell abgeschätzt werden muss. Studi-

en konnten zeigen, dass das postoperative Ergebnis sowohl in Hinblick auf eine Remission der Akromegalie als auch die Häufigkeit von Komplikationen stark von der Erfahrung des Operateurs abhängt<sup>(9)</sup>. Aus diesem Grund sollte dieser meist elektive Eingriff nur in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.

In der medikamentösen Therapie stehen drei Medikamentengruppen zur Verfügung: Dopaminagonisten (Cabergolin), Somatostatinrezeptoranaloga (Octreotid, Lanreotid, Pasireotid) und GH-Rezeptorantagonisten (Pegvisomant), die in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden können.

Dopaminagonisten und Somatostationrezeptoranaloga bewirken sowohl eine Reduktion der Wachstumshormon- und IGF-1-Spiegel, als auch eine Reduktion des Tumorvolumens, während Pegvisomant durch Blockade des Wachstumhormonrezeptors lediglich die Wirkung von GH blockiert aber keine Reduktion des Tumorvolumens induziert. Vielmehr kann unter der Therapie mit Pegvisomant sogar eine leichte Zunahme des Tumorvolumens bei einem Teil der Patienten (<10 %) beobachtet werden.

Dopaminagonisten sind die am schwächsten wirksamen Medikamente und sollten primär bei Patienten mit begleitender Prolaktiner-

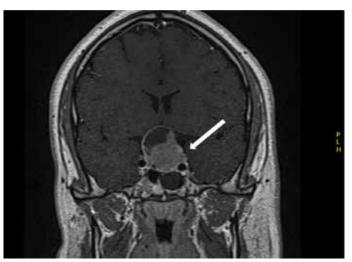


Abbildung 2: Makroadenom der Hypophyse als mögliche Ursache der Akromegalie ® Dr. med. Georg Serfling

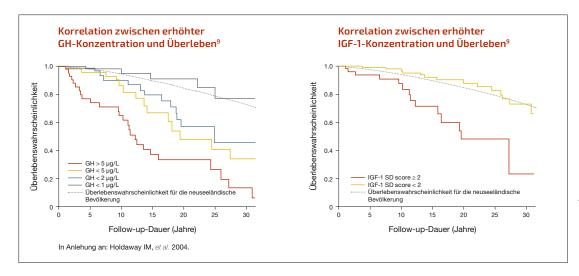


Abbildung 3: Erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei nicht ausreichender biochemischer Kontrolle

höhung und mild erhöhtem IGF-1-Spiegel zum Einsatz kommen. Somatostatinanaloga werden meist als einmal monatlich zu verabreichende Depotpräparate eingesetzt. Die Wirksamkeit in der Senkung der GH-Spiegel ist hoch und in etwa der Hälfte der Patienten kann eine Reduktion des Tumorvolumens von >20 % beobachtet werden. Die Effektivität in Bezug auf die Senkung des Wachstumshormons lässt mit der Zeit nach, sodass häufig eine Therapieeskalation notwendig ist. Diese kann entweder in Form einer Kombinationstherapie mit Pegvisomant oder durch einen Wechsel auf das potentere Pasireotid erfolgen. Pasireotid zählt ebenso wie Octreotid und Lanreotid zu den Somatostatinanaloga, weist aber im Vergleich eine deutlich höhere Affinität zum Somatostatinrezeptor Typ 5 auf. Im Vergleich können unter der Therapie mit Pasireotid mehr Patienten eine biochemische Remission erreichen. Die bessere Wirksamkeit geht leider auch mit häufigeren Nebenwirkungen, insbesondere hyperglykämen Entgleisungen (bei fast 60 % der Patienten) einher (10).

In der klinischen Erprobung befinden sich orale Somatostatinanaloga, die eine vergleichbare Effektivität aufweisen, in Europa bisher aber nicht verfügbar sind. Pegvisomant ist sehr effektiv, sodass 60 bis 90 % der Patienten hierunter eine biochemische Remission erreichen. Die Applikation erfolgt täglich als subkutane Injektion. Im Gegensatz zu Somatostatinanaloga führt Pegvisomant zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf das Wachstum des Hypophysenadenoms wird Pegvisomant meist als

Zweitlinientherapie eingesetzt.

Bei fehlender biochemischer Kontrolle des Wachstumshormonexzesses, trotz optimaler medikamentöser Therapie, sollte die Möglichkeit einer erneuten Operation evaluiert werden. Als Drittlinientherapie steht die Bestrahlung des Hypophysenadenoms zur Verfügung, entweder als klassische fraktionierte Be-

strahlung oder durch einmalige stereotaktische Bestrahlung. Der Effekt der Bestrahlung in Hinsicht auf die Tumor- und biochemische Kontrolle setzt langsam nach zwei bis drei Jahren ein. Im Verlauf stabilisiert sich das Größenwachstum des Hypophysenadenoms bei mehr als 90 % der Patienten, und bei 75 % der Patienten kann nach 10 Jahren eine laborchemische Kontrolle beobachtet werden. Nachteil ist, dass sich bei ca. 50 % der Patienten im Verlauf eine Hypophyseninsuffizienz manifestiert, weswegen eine lebenslange endokrinologische Nachsorge sichergestellt werden muss. Nach stereotaktischer Bestrahlung tritt eine Hypophyseninsuffizienz hierbei deutlich seltener auf. Auch in Hinblick auf andere Nebenwirkungen wie sekundäre Hirntumoren oder neurokognitive Defizite, scheint die stereotaktische Bestrahlung der klassischen fraktionierten Bestrahlung überlegen zu sein (11,12).

#### **Prognose**

Patienten mit Akromegalie weisen bei fehlender biochemischer Kontrolle eine verdoppelte Mortalität im Vergleich zur Normalpopulation auf. Hauptsächlich sind hierfür kardiorespiratorische Ursachen maßgeblich. Patienten, die eine laborchemische Remission erreichen, haben im Gegenzug ein vergleichbares Mortalitätsrisiko wie die Normalbevölkerung. Zu beachten ist, dass die Mortalität häufig durch eine inadäquate hohe Substitution von Glukokortikoiden bei Hypophyseninsuffizienz negativ beeinflusst wird. Auch die unzureichende Substitution der thyreotropen Achse kann das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Durch die gesunkene kardiovaskuläre Mortalität mit verbesserter Lebenserwartung ist die Malignom-assoziierte Mortalität heutzutage die häufigste Todesursache bei Patienten mit Akromegalie (13). Insgesamt ist auch die Mortalität durch maligne Erkrankungen verdoppelt, wobei sich die Empfehlung zur Vorsorgeuntersuchung bei Patienten mit biochemischer Remission nicht von der für die Normalbevölkerung unterscheidet (11).

Literatur beim Verfasser

#### Informationen

- Dr. med. Svenja Meyhöfer
  Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer
  Dr. med. Georg Serfling
  Institut für Endokrinologie und
  Diabetologie, Universität zu Lübeck
  www.endodiab.uni-luebeck.de/institut
  Medizinische Klinik 1
  Universitätsklinikum
  Schleswig-Holstein
  www.uksh.de
  Ratzeburger Allee 160
  23538 Lübeck
- Weitere Informationen www.endokrinologie.net www.orpha.net

2002 wurde das Deutsche Akromegalie-Register mit dem Ziel initiiert, die medizinische Versorgung von Patienten mit Akromegalie zu verbessern. Mittlerweile besteht das Register aus mehr als 2.500 Patienten aus insgesamt 66 Zentren (universitäre und nicht-universitäre Krankenhäuser und Praxen). Ein solches Register ist essentiell, um ein realistisches Abbild der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit Akromegalie in Deutschland abbilden zu können. Das Register ermöglicht es zudem, aktuelle Aspekte zum Krankheitsbild, der Diagnostik und den therapeutischen Optionen zu beleuchten (14).

# Zentrum für **Epilepsie** und Schlafmedizin Mainz

## Hochschulambulanz für Epilepsie und neurologische Schlafstörungen



Das interdisziplinäre Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz (Leitung PD Dr. med. Yaroslav Winter) ist eine hochspezialisierte universitäre Einrichtung, die in die Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz integriert ist. Betroffene Patienten mit Epilepsie und neurologischen Schlafstörungen werden hier umfänglich und individuell diagnostisch und therapeutisch betreut.

Das Epilepsiezentrum ist sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zertifiziert.

In der Epilepsieambulanz werden neben der Therapiefestlegung und Verlaufskontrolle u.a. die Indikationen für die Vagusnerv-Stimulation, die tiefe Hirn-Stimulation, die direkte fokale Stimulation mit dem EASEE-System und für die prächirurgische Epilepsie-Diagnostik gestellt. Patienten mit schwer behandelbaren Krankheitsverläufen können eine Optimierung der Therapie unter stationären Bedingungen erwarten.

Schlafmedizinische Erkrankungen wie beispielsweise Narkolepsie, Tagesmüdigkeit trotz CPAP-Behandlung, REM-Verhaltensstörung (und weitere) werden hier mit unterschiedlichen Verfahren differentialdiagnostisch beurteilt (Video-EEG-Monitoring, Polysomnographie, multiple Schlaflatenz- und Wachbleibetest). Die Behandlung der residualen Tagesmüdigkeit beim Schlafapnoe-Syndrom wird in enger Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Pneumologie der III. Med. Klinik und Poliklinik abgestimmt. Bei der Therapie der Insomnie und der Fatigue besteht eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Psychiatrie und der Psychosomatik der Universitätsmedizin Mainz.

Das universitäre Zentrum Mainz verfügt über eine besondere fachliche Expertise und arbeitet überregional mit niedergelassenen Kollegen und Kliniken zusammen.

### Online-Fortbildungen und EEG-Kurse

Das Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz bietet für ärztliche Kollegen Online-EEG-Kurse und Online-CME-zertifizierte Fort-

bildungen mit renommierten Referenten und praktischen Patientenbeispielen zu unterschiedlichen Schwerpunktthemen an. Die Teilnahme ist kostenlos und es werden Fortbildungspunkte der Landesärztekammer und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie vergeben.

Die internationalen Kooperationspartner sind Kliniken in Spanien, Italien, Großbritannien, Frankreich, USA und Lateinamerika. Patienten, die sich nicht verständigen können, werden in Ihrer Muttersprache betreut. Terminvereinbarungen für Zuweiser und weitere Informationen über die geplanten CME-zertifizierten Online-Fortbildungen (auf Wunsch) mit einer Registrierung im Fortbildungsverteiler unter: NE-W.zentrum@unimedizin-mainz.de



■ PD Dr. med. Yaroslav Winter Leitung Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsmedizin Mainz Langenbeckstraße 55131 Mainz www.unimedizin-mainz.de

NE-W.zentrum@unimedizin-mainz.de



Medikamente allein sind für 1 von 3 Personen mit Epilepsie keine Lösung.



Nachdem mindestens zwei Medikamente zur Anfallskontrolle scheitern, sollten alternative Behandlungsoptionen wie die VNS Therapy™ in Betracht gezogen werden.



Die VNS Therapy™ ist eine **sichere** und **wirksame** Behandlungsmöglichkeit, die bei Menschen mit medikamentenresistenter Epilepsie (DRE) zusammen mit Medikamenten eingesetzt wird.



Sie wird eingesetzt, um die **Häufigkeit von Anfällen** bei Menschen mit medikamentenresistenter Epilepsie zu reduzieren.



Sie kann auch die **Anfälle verkürzen**, die **Anfallsintensität** reduzieren und die **Erholung nach Anfällen** verbessern.



Das VNSTherapy-System ist als Zusatztherapie für die Reduzierung der Anfallhäufigkeit bei Patienten indiziert, deren epileptische Erkrankung von partiellen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) oder von generalisierten Anfällen geprägt ist, die refraktär auf Anfallsmedikamente sind.

Die häufigsten Nebenwirkungen von VNSTherapy™ sind Heiserkeit, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen und Husten. Diese Nebenwirkungen treten im Allgemeinen nur während der Stimulation auf und lassen üblicherweise im Laufe der Zeit nach. Die häufigste Nebenwirkung des chirurgischen ⊟ngriffs ist eine Infektion.

Wichtige Sicherheitsinformationen finden Sie unter www.vnstherapy.de/safety-information

LivaNova Belgium NV Ikaroslaan 83 1930 Zaventem Belgien

Tel: +32 2 720 95 93 Fax: +32 2 720 60 53

www.VNSTherapy.de

LivaNova USA, Inc. 100 Cyberonics Boulevard Houston, Texas 77058, USA Tel: +1.800.332.1375 Fax: +1.281.218.9332

www.livanova.com

©2022 LivaNova USA, Inc, eine hundertprozentige Tochtergesellschaft von LivaNova PLC. Alle Rechte vorbehalten.

LivaNova™ und VNS Therapy™ sind eingetragene Marken von LivaNova USA, Inc. IM-7601294-EPI-DE



