

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

4. Ausgabe 2022
3,50 Euro



Transorale Schilddrüsenchirurgie



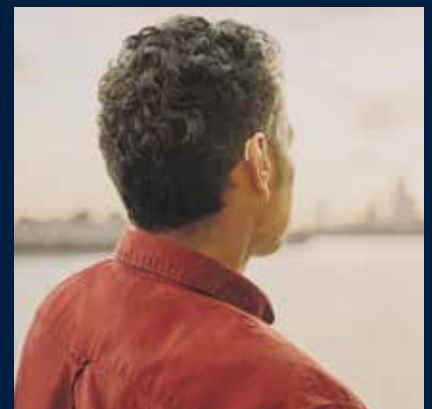
■ Gynäkologie

| Postpartale Hämorrhagie
| Endometriose



■ Genetische Erkrankungen

| Hämophilie A
| AADC-Mangel



■ Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

| S3-Leitlinie „Chronischer Tinnitus“
| Digitale Gesundheitsanwendung

- 3 ■ **Transorale Schilddrüsenchirurgie**
Priv.-Doz. Dr. med.
Costanza Chiapponi
- 6 ■ **Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangel**
Prof. Dr. med. Andreas Hahn
- 9 ■ **Neurologische Aspekte des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms**
Priv.-Doz. Dr. med. Yaroslav Winter
Dr. med. Erik Ellwardt
- 12 ■ **Die postpartale Hämorrhagie**
Dr. med. Bettina Faridi
Dr. med. Georg Goldmann
- 16 ■ **Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie „just in time“**
Prof. Dr. med. Dr. rer. medic.
Lutz S. Freudenberg
- 19 ■ **Hausstaubmilbenallergie: Symptomatik, Diagnostik, Therapie**
Prof. Dr. med. Randolph Brehler
- 22 ■ **Die angeborene Transthyretin-Amyloidose**
Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann
- 25 ■ **Lebensqualität bei Schilddrüsenerkrankungen**
Priv.-Doz. Dr. med.
Johannes W. Dietrich
Dr. med. Bojana Bazika-Gerasch
- 29 ■ **Anwendung von Cannabis-basierten Medikamenten**
Dr. med. Franjo Grotenhermen
- 32 ■ **Gentherapie mit AAV bei Hämophilie A**
Dr. med. Carmen Escuriola-Ettingshausen
- 35 ■ **Kausale Therapie bei Erdnussallergie**
Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
- 38 ■ **Titanisierte Netze in der präpektoralen Sofortrekonstruktion der Brust**
Prof. Dr. med. Andree Faridi
- 41 ■ **Gynäkologische Erkrankungen: Endometriose und Myome**
Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner
- 44 ■ **Inhalative Therapie bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung**
Dr. med. Justus de Zeeuw
- 47 ■ **Chronischer Tinnitus Aktuelle Leitlinien**
Prof. Dr. med. Birgit Mazurek
- 50 ■ **Digitale Gesundheits-App**



Liebe Leser,

die Schilddrüse oder Glandula thyroidea produziert spezifische Hormone, die für das körperliche und geistige Wohlbefinden von besonderer Bedeutung sind. Eine funktionelle Störung sowie benigne und maligne Gewebeeränderungen des endokrinen Organs sind mit erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen verbunden. Erkrankungen der Schilddrüse können schlimmstenfalls mit akut lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen.

Die in den Schilddrüsenfollikeln gebildeten Hormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) sind Voraussetzung für eine normale Funktion verschiedener Organsysteme und koordinieren z. B. den Energiestoffwechsel. Die Schilddrüse wird im Sinne eines Regelkreises durch das Hypothalamushormon TRH und das Hypophysenhormon TSH reguliert. Sowohl ein Überschuss an Schilddrüsenhormonen (Hyperthyreose) als auch ein Mangel (Hypothyreose) führen zu Folgeerkrankungen, die sich als körperliche und psychische Beschwerden manifestieren können. Wird eine Funktionsstörung der Schilddrüse diagnostiziert, kann das Wohlbefinden in der Regel mit einer medikamentösen Therapie wiederhergestellt werden.

Eine operative Behandlung der Schilddrüse ist häufig bei einer gutartigen Vergrößerung und zwingend bei einem Karzinom indiziert. Die offene Operation über den „Kragenschnitt“ bleibt nach wie vor die Methode der ersten Wahl, kann aber häufig mit hypertrophen Narben einhergehen. Vor dem Hintergrund einer möglichen Keloidbildung sind auch ästhetische Aspekte (insbesondere für das weibliche Geschlecht) von Relevanz. Den postoperativen fibrösen Wucherungen kann im Vorfeld durch eine neue endoskopische Technik mit einem transoralen Zugangsweg begegnet werden. Die minimal-invasive Methode „Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA)“ zeigt gute kosmetische Ergebnisse ohne sichtbare Operationsnarbe – bei einer mit der konventionellen offenen Operation vergleichbaren Komplikationsrate. Die transorale endoskopische Intervention hat sich in den vergangenen Jahren international etabliert. Patienten sollten sich an ein spezialisiertes Zentrum für endokrine Chirurgie wenden.

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

Dr. med. B. Bazika-Gerasch, Prof. Dr. med. R. Brehler

Priv.-Doz. Dr. med. C. Chiapponi

Priv.-Doz. Dr. med. J. Dietrich, Dr. med. E. Ellwardt,

Dr. med. C. Escuriola-Ettingshausen

Prof. Dr. med. A. Faridi, Dr. med. B. Faridi

Prof. Dr. med. Dr. rer. medic. L. S. Freudenberg

Dr. med. G. Goldmann, Dr. med. F. Grotenhermen

Prof. Dr. med. A. Hahn, Prof. Dr. med. E. Hamelmann

Prof. Dr. med. G. Hesse, Prof. Dr. med. H. Lehmann

Prof. Dr. med. B. Mazurek, Prof. Dr. med. S. Mechsner

Priv.-Doz. Dr. med. Y. Winter

Layout

Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn

Elke Brosch, Jessica Gutzeit,

Michael Meermeyer | prepress

forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Elke Brosch, 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

Dr. Michael Arbogast

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.



Transorale Schilddrüsenchirurgie

Endoskopische Behandlung ohne sichtbare Narben

Die chirurgische Behandlung der Schilddrüse ist ein Routineeingriff und bei bestimmten Erkrankungen (z. B. nicht medikamentös einzustellende Überfunktionsstörungen der Schilddrüse, malignitätsverdächtige Schilddrüsenknoten) dringend indiziert. Die offene Operation über den „Kocher’schen Kragenschnitt“ bleibt für die meisten Patienten die Methode der ersten Wahl. Bei vielen Befunden bietet allerdings eine neue endoskopische Technik hervorragende Ergebnisse mit vergleichbaren Risiken und ohne sichtbare Operationsnarbe am Hals. Der von dem thailändischen Chirurgen Angkoon Anuwong 2015 beschriebene orale Zugangsweg hat sich in den letzten Jahren weltweit etabliert.



Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden in Deutschland 2017 circa 70.000 Schilddrüsenoperationen zumeist bei benignen Erkrankungen durchgeführt ⁽¹⁾. In den letzten Jahren haben technische Weiterentwicklungen und die Behandlung durch besonders ausgebildete Spezialisten für endokrine Chirurgie zu einer deutlichen Senkung der Komplikationsrate geführt, so dass sich der Fokus auch auf ästhetische Aspekte verschieben konnte, vor allem, weil die Patienten in der Regel noch relativ jung und zum großen Teil weiblich sind ⁽²⁾. Es wurden zahlreiche Operationstechniken untersucht, um eine zervikale Narbe zu vermeiden.

Die durch den thailändischen Chirurgen A. Anuwong weiterentwickelte transorale transvestibuläre videoassistierte Methode überzeugt weltweit Schilddrüsenchirurgen – und auch eine zunehmende Anzahl an Patienten. Da das Schilddrüsenkarzinom in der Gesamtpopulation eher selten ist und unter onkologischer Therapie meistens eine gute Prognose hat, konnten sich die Bemühungen der Schilddrüsenchirurgen in den letzten 20 Jahren auch auf die Optimierung des kosmetischen Ergebnisses konzentrieren. Dabei wurden die zervikalen Zugänge immer kleiner und es wurden extrazervikale Alternativen gesucht, die weniger exponiert als der Hals sind. So werden beispielsweise beim 2003 beschriebenen „axillobilateral breast approach“ (ABBA) Arbeitskanäle vom rechten Axillarand subkutan auf der Pectoralisfaszie und von rechts und links perimamillär supra- oder infraklavikulär bis unter das Platysma vorbereitet. Vor allem in Asien, wo eine höhere Inzidenz von Keloiden beobachtet wird, wurden verschiedene transorale Techniken weiterentwickelt, unter anderem die vielversprechende „transoral endoscopic thyroidec-

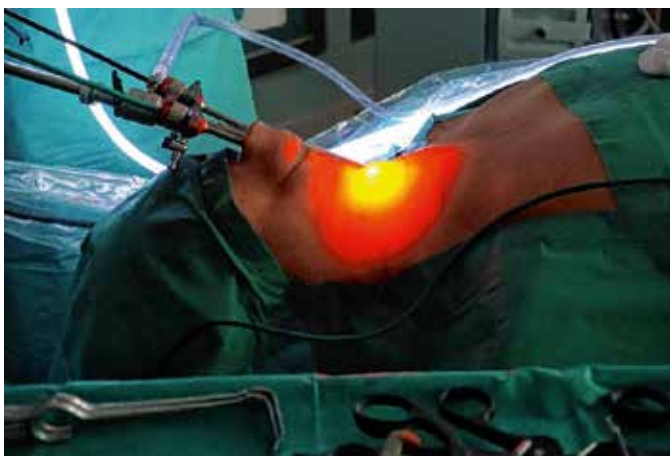
tomy vestibular approach“ oder TOETVA. In 2016 beschrieb der thailändische Chirurg A. Anuwong die erste Serie von 200 Patienten, die mit dieser Technik operiert wurden ⁽³⁾. Anuwong zeigte mit der konventionellen Technik vergleichbare Komplikationsraten für Rekurrensparesen und Hypoparathyreoidismus, neben Störungen des N. mentalis unter 1%. Seitdem verbreitet sich diese Technik weltweit und überzeugt immer mehr Schilddrüsenoperateure, auch weil das Gewebetrauma durch den kurzen Zugangsweg deutlich geringer als bei den anderen extrazervikalen Zugängen ist.

Die „Europäische Arbeitsgruppe transorale Schilddrüsen Chirurgie“ mit Mitgliedern aus Österreich, Deutschland, Italien und der Türkei bietet Vorbereitungskurse für endokrine Chirurgen an, die sich hinsichtlich dieser schonenden und zukunftsweisenden Operationstechnik weiterbilden möchten.

Obwohl die meisten konventionell an der Schilddrüse operierten Patienten mit ihrer Narbe im Verlauf zufrieden sind ⁽⁴⁾, kommt es mit einer Häufigkeit von 1-16% zu überwuchernden (hypertrophen) Narben (Keloiden) ⁽⁵⁾. Hautfarbe, Alter und Geschlecht der Patienten nehmen einen relevanten Einfluss auf das übermäßige Wachstum von Narbengewebe: Dunkelhäutige Patienten weisen eine 15fach höhere Keloid-Rate auf und auch jüngere weibliche Patienten sind prädisponiert. Zudem entstehen hypertrophe Wunden häufiger am Hals als an anderen Körperteilen. Neben dem kosmetischen Nachteil verursachen Keloide häufig ebenfalls Be-



Priv.-Doz. Dr. med.
Costanza Chiapponi



Copyright: Dr. Michael Arbogast

Die Triangulation ist über die drei Trokare gut möglich und der Sichtwinkel auf die anatomischen Strukturen sehr gut.

schweren wie Ziehen, Parästhesien und Schmerzen. Die Behandlungsmöglichkeiten beinhalten Steroidinjektionen, topische Silikon-Applikationen, Cryotherapie, Phototherapie, Druck-/Massagebehandlung und die Narbenkorrektur, die mit Rezidivraten von fast 50% vergesellschaftet ist. Beim „axillobilateral breast approach“ (ABBA) entstehen die Narben an der Mamille und an der Axelhöhle, also an Stellen, die weniger exponiert sind. Die Arbeitskanäle vom Axillarand subkutan auf der Pectoralisfaszie und von perimamillär supra- oder infraklavikulär bis unter das Platysma sind allerdings sehr lang. Bei dem „transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach“ hingegen entstehen zum einen die Wunden in der Schleimhaut, die in der Regel eine sehr gute Heilungstendenz hat. Zum anderen sind auch die Arbeitskanäle vom Mund bis zum Jugulum deutlich kürzer. Diese beiden Aspekte haben möglicherweise dazu beigetragen, dass Chirurgen weltweit von der Technik überzeugt werden konnten. Beide Schilddrüsenlappen können über denselben Zugang und auch größere Befunde über einen retroaurikulären Bergungsschnitt entfernt werden (TransOral Vestibular And Retroauricular

Approach). Zudem bietet die Position der Trokare im Vestibulum oris ausreichend Platz für die Triangulation. Die langen starren Standard-Laparoskopie-Instrumente, die verwendet werden, können sich in einem Punkt problemlos treffen, so dass ausreichend Platz zur Verfügung steht, um Zugkräfte zu entwickeln und so die Gewebemanipulation erleichtern.

Indikationen

Die Technik eignet sich insbesondere für Patienten mit einer Keloidneigung oder mit dem Wunsch, eine Hautnarbe zu vermeiden. Ideal sind Schilddrüsenknoten <4cm und/oder Lappen mit einem Volumen < 40ml, wobei die Kombination der TOETVA mit einer retroaurikulären Berginzision (TOVARA) größere Volumina zu bergen ermöglicht (6). Die Technik wird in der Regel

bei gutartigen Knoten bzw. Knoten intermediärer Dignität verwendet. Auch für differenzierte Schilddrüsenkarzinome wurde die Technik von erfahrenen Operateuren mit guten Ergebnissen angewendet (7). Weiterhin ist diese Operationstechnik auch für die chirurgische Behandlung der Nebenschilddrüsen (vor allem die kaudal lokalisierte) optimal geeignet (TOEPVA).

Die Technik

Bei der TOETVA/TOEPVA liegt der Patient in Rückenlage mit einer nur diskreten Reklination des Kopfes. Der mit Elektroden ausgestattete Tubus wird transoral zur Seite fixiert. Neben der antibiotischen Prophylaxe wird der Mund mit verdünntem Octanisept gespült. Im Raum zwischen Unterlippe und unterer Zahnreihe, im sogenannten Vestibulum oris, werden drei Schleimhautinzisionen durchgeführt: Eine 10 mm lange quere Inzision in der Medianlinie und zwei weitere ca. 5 mm langen Längsinzisionen rechts und links der Mitte nah am Lippenrot und lateral der Eckzähne. Suprareninhaltige Lösung wird suplatysmal injiziert. Mit einem Wechselstab werden drei subplatysmale Kanäle vorbereitet, die mit einem Dissektionsinstrument zu einem Arbeitsraum vereinigt werden. Nach Platzierung der Trokare und Anlegen des Gasdrucks von in der Regel 6 mmHg wird die gerade Halsmuskulatur in der Mittellinie eröffnet und die Trachea sowie der Schilddrüsenisthmus dargestellt. Die gerade Halsmuskulatur wird mit einer transkutanen Naht nach lateral gezogen und fixiert.

Für das bei Schilddrüsen- und Nebenschilddrüseneingriffen unverzichtbare Neuromonitoring des Stimmbandnervs gibt es diverse Möglichkeiten. Zum einen stehen längere Sonden zur Verfügung, die über die Trokare eingeführt werden können; zum anderen ist es möglich, über eine 2mm Inzision am Jugulum die üblicherweise bei der konventionellen Technik verwendete Sonde zu manövrieren. Dabei kann die Sonde auch gut für eine stumpfe Präparation in der Nähe des Nervs verwendet werden. Voraussetzung sind geeignete Sonden, die dünn und stabil genug sind.

Die Präparation des Schilddrüsenlappens erfolgt von kranial nach kaudal und erlaubt eine gute Sicht auf den Stimmbandnerv und auf die Nebenschilddrüsen, die bei einem operativen Eingriff an der Schilddrüse auf keinen Fall in Mitleidenschaft gezogen werden dürfen. Das Präparat wird schließlich in einem Bergebeutel über den mittleren Trokarzugang geborgen oder über einen akzessorischen Zugang von retroaurikular (TOVARA ⁽⁶⁾).

Aktuelle Evidenz

Eine vor kurzem erschienene Metaanalyse nach "Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses" (PRISMA) identifizierte zu diesem Thema bis Mai 2021 28 geeignete Arbeiten, die die Ergebnisse von 1.887 Eingriffen beschreiben. Die Patienten waren im Durchschnitt 33,8±6,6 Jah-



Copyright: Christian Köster Fotografie



Copyright: inomed Medizintechnik GmbH

Die Firma inomed Medizintechnik GmbH bietet zwei unterschiedliche Sonden an. Mit der längeren Sonde ist es möglich über die Trokare den N. Vagus und den N. recurrens zu stimulieren; mit der kürzeren kann über eine 2 mm Inzision am Jugulum nicht nur stimuliert, sondern auch mit ausreichender Stabilität unter Kamerasicht in der Nähe des N. recurrens stumpf präparieren.

Der Stimmbandnerv verläuft hinter dem Schilddrüsenlappen und ist bei alle Schilddrüsen- und Nebenschilddrüseneingriffen gefährdet. Um ihn und seine Funktion während dieser Operationen optimal zu überwachen und zu schützen, kann das sogenannte „Neuromonitoring“ verwendet werden. Dabei werden der Stimmbandnerv (N. recurrens) und sein Ursprungsnerv (N. vagus) mit niedrigdosiertem Strom (1-2mA) während der Operation direkt stimuliert. Die Geschwindigkeit und die Stärke der Antwort der Kehlkopfmuskeln werden auf einem Bildschirm für den Operateur visualisiert und quantifiziert.

re alt und zu 94.22 % weiblich⁽⁸⁾. In 0.94 bis 22.2 % der Patienten trat ein passagerer, in 1.33 bis 2.22 % der Patienten ein permanenter Hypoparathyreoidismus postoperativ auf. Postoperative passagere Recurrensparesen wurden in 1.9-8.8% und permanente in 0.59-1.42% der Patienten festgestellt. Serome, Emphysem und Hämatome traten in 2.91 % der Patienten auf. Mit 12 von 1.887 Fällen (0.64 %) war die Rate an postoperativen Infektionen vernachlässigbar, nachdem in allen Fällen die gram positiven Aerobier und Anaerobier der Mundflora mit einer Kombination aus Cefuroxim und Metronidazol oder Clindamycin abgedeckt wurden. Die für die TOETVA spezifische Komplikation (Verletzung des Nervus mentalis) mit Sensibilitätsstörungen am Kinn und an der Unterlippe wurde in 5.8% Patienten beobachtet und war in 80.4% dieser Fälle transient⁽⁸⁾.

Anders als bei der konventionellen Technik, ist der postoperative Schmerz nach TOETVA meistens moderat und hauptsächlich an der Unterlippe und im Kinnbereich lokalisiert. Die Patienten klagen weniger über Nackenschmerzen, wahrscheinlich bedingt durch die geringere notwendige Reklination. Auch der zervikale Schmerz scheint im Vergleich zur offenen Operation reduziert zu sein, da subplatysmal weniger Schmerzrezeptoren vorhanden sind. Die Schluckbeschwerden sind ähnlich, in manchen Studien diskreter nach TOETVA. Einige Patienten berichten postoperativ von einem leichten Ziehen unter dem Kinn, was in der Regel nach einigen Monaten nicht mehr vorhanden ist.

Die Lernkurve

Die endoskopische operative Technik hat sich in den letzten Jahren über Hospitationen und Weiterbildungen weltweit etabliert. Dabei spielen anatomisch-chirurgische Kurse eine wichtige Rolle⁽⁹⁾. Die deutschen Daten über die in Deutschland und Österreich durchgeführten Eingriffe werden von der Arbeitsgruppe „transorale Schilddrüsenchirurgie“ der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) und von der Europäischen Arbeitsgruppe transorale Schilddrüsen Chirurgie prospektiv gesammelt und ausgewertet⁽¹⁰⁾. Die Technik ist für erfahrene endokrine Chirurgen, die ausreichende Erfahrung in minimal-invasiven Verfahren aufweisen, schnell zu erlernen. Die Lernkurve für eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate scheint in der aktuellen Literatur bei 12 Eingriffen zu liegen⁽¹¹⁾.

Fazit

Der transorale Zugang stellt die einzige Form der Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) dar, die sich derzeit durchzusetzen scheint. Vorteil für die Patienten ist das komplette Fehlen von sichtbaren Narben in Verbindung mit der hervorragenden Wundheilungstendenz im Mundraum. Bei einer mit der konventionellen Technik vergleichbaren Komplikationsrate und einer vernachlässigbaren Rate an spezifischen Komplikationen (Sensibilitätsstörungen am Kinn), gewinnt diese Technik weltweit zunehmend an Bedeutung. Es steht zu erwarten, dass sich die transorale und wenig invasive Technik aufgrund des niedrigen Risikoprofils in Kombination mit einem hervorragenden kosmetischen Ergebnis in den nächsten Jahren weiter durchsetzen und verbreiten wird.

Literatur

- 1) Statistisches Bundesamt (2018) Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) 2017. Destatis, Wiesbaden
- 2) Maneck M et al., Fallvolumen und Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen in Deutschland: eine Routinedatenanalyse von 48.387 AOK-Patienten, Chirurg 2021 · 92:40-48
- 3) Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Ketwong K, Kim HY, Dionigi G, Richmon JD. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. Surg Endosc. 2018 Jan;32(1):456-465. doi: 10.1007/s00464-017-5705-8. Epub 2017 Jul 17.
- (4) Böhm et al. Chirurg. 2005 Jan;76(1):54-7. doi: 10.1007/s00104-004-0918-5)
- (5) Hadedeya D. et al. Gland Surg. 2021 Jan;10(1):65-72. doi: 10.21037/g5-20-511.)
- 6) Schopf S., Forum Sanitas 2019
- 7) Jongekkasit I, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Anuwong A. Transoral Endoscopic Thyroidectomy for Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Mar;48(1):165-180. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.009.
- 8) Akritidou E., Complications of Trans-oral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: A Systematic Review In Vivo. 2022 Jan-Feb; 36(1): 1-12.
- 9) Celik S, Bilge O, Ozdemir M, Dionigi G, Anuwong A, Makay O. Modified Larssen solution (MLS)-fixed cadaver model for transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) education: a feasibility study, Surg Endosc. 2022 Jul;36(7):5518-5530. doi: 10.1007/s00464-022-09224-8. Epub 2022 Apr 26.
- 10) Karakas E et al., Z Gastroenterol 2022; 60(08): e627 DOI: 10.1055/s-0042-1755065
- 11) Fernandez-Ranvier G, Lieberman B, Guevara D, Voogd A, Matsuda ME, Eck K, Inabnet WB 3rd, Damiano GA. Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach (TOETVA) learning curve: a regression analysis of complication rates and severity. Surg Endosc. 2022 Jul;36(7):4839-4844. doi: 10.1007/s00464-021-08832-0. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34748089

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med.
Costanza Chiapponi
Chirurgische Leitung
der Endokrinen Chirurgie
Oberärztin Klinik für Allgemein-,
Viszeral-, Tumor- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
<https://viszeral-tumorchirurgie.uk-koeln.de>

■ Chefärztin Endokrine Chirurgie
Evangelisches Klinikum Köln Weyertal
Klinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Weyertal 76
50931 Köln
www.evk-koeln.de

■ Weitere Informationen:
inomed Medizintechnik GmbH
www.inomed.com

Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangel

Eine seltene Stoffwechselerkrankung

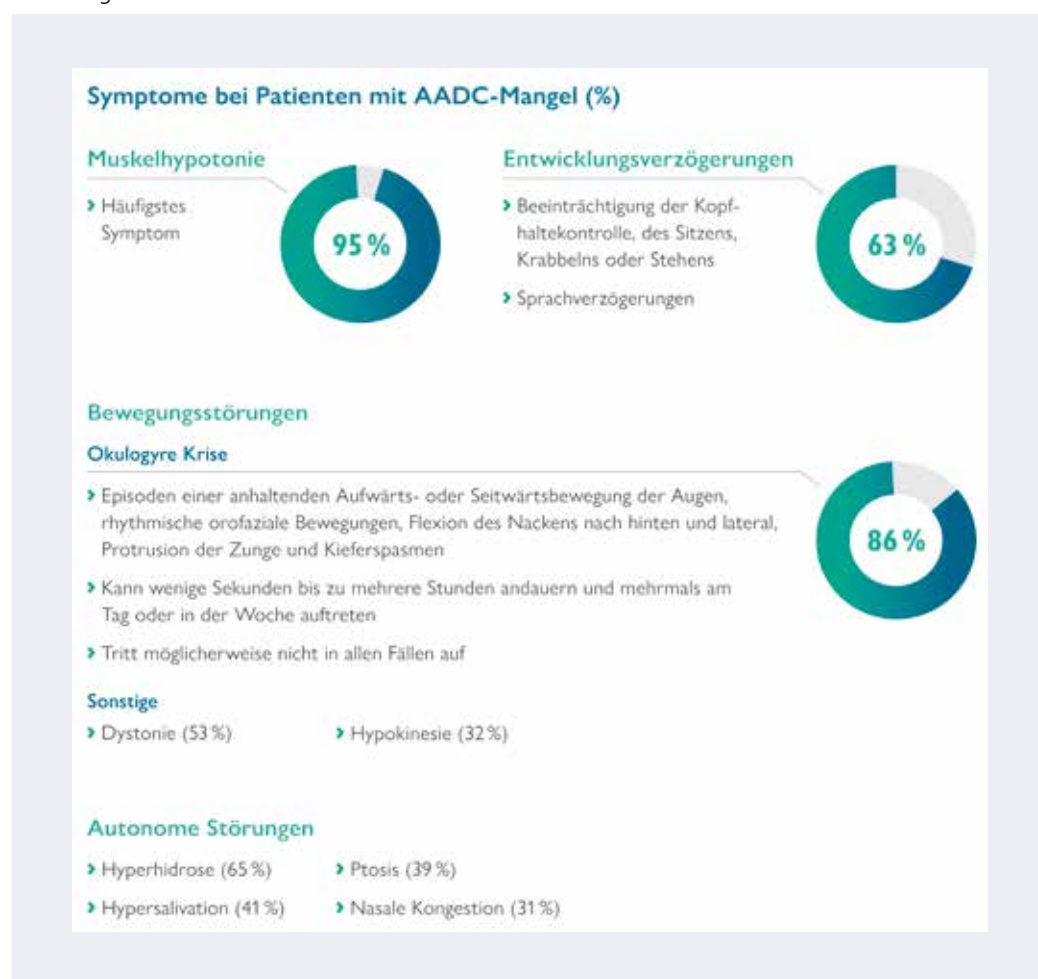
Der Aromatische L-Aminosäuren-Decarboxylase (AADC)-Mangel ist eine seltene, genetisch bedingte Stoffwechselstörung, die zu einem schweren kombinierten Mangel verschiedener Botenstoffe im Gehirn führt. Hauptsymptome der Erkrankung, die meist schon im Säuglingsalter beginnt, sind eine deutlich herabgesetzte Muskelspannung anfallsweise auftretende Bewegungsstörungen (Okulogyre Krisen, Dystonie und Hypokinesie), eine Entwicklungsverzögerung und autonome Auffälligkeiten. Trotz dieser relativ charakteristischen Symptomkombination wird die seltene Erkrankung oftmals differentialdiagnostisch nicht bedacht oder die Diagnose wird verspätet gestellt. Eine möglichst frühe Diagnosestellung ist von therapeutischer Relevanz. Seit

Juli 2022 steht eine erste kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.

Der AADC-Mangel ist eine seltene Erkrankung, deren genaue Häufigkeit nicht bekannt ist. Es ist aber anzunehmen, dass deutlich weniger als eins von 100.000 Neugeborenen daran erkrankt. Bisher sind weltweit etwa 150 Patienten mit einem AADC-Mangel beschrieben worden. Ursächlich sind genetische Defekte im DDC-Gen, welches das Enzym AADC kodiert. Der Erbgang ist autosomalrezessiv. Dies bedeutet, dass in der Regel beide Eltern Anlageträger der Erkrankung sind und dass die Erkrankung gehäuft in Familien auftritt, in denen die Eltern miteinander verwandt sind.

Aufgrund des AADC-Mangels können bestimmte Neurotransmitter im Gehirn (biochemische Boten-

Abbildung 1:



Prof. Dr. med. Andreas Hahn

Copyright: PTC Therapeutics

stoffe, die Signale von einer Nervenzelle auf eine andere übertragen und die einen hemmenden oder erregenden Einfluss haben können) wie Dopamin und Serotonin sowie Folgeprodukte des Dopamins wie Norepinephrin und Epinephrin nicht ausreichend gebildet werden. Dies führt zu Bewegungsstörungen, Entwicklungsverzögerung, vegetativen Symptomen und nicht selten vorzeitigem Tod (siehe unten). Bis vor kurzem waren lediglich eine symptomatische Therapie sowie eine medikamentöse Behandlung mit Pyridoxin und verschiedenen Dopaminagonisten möglich. Der Therapieeffekt war aber zumeist nur mäßig. Seit 2022 ist eine kausale Behandlung in Form einer Gensatztherapie möglich.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der AADC-Mangel manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle schon im 1. Lebensjahr; häufig bis zum 3. Monat. Als erste Symptome fallen zumeist eine erniedrigte Muskelspannung (muskuläre Hypotonie), zwanghafte Blickwendungen zur Seite (okulogyre Krisen), eine Entwicklungsverzögerung sowie Fütterungsprobleme auf. Weitere Zeichen der Erkrankung sind ausgeprägte Müdigkeit, vermehrte Schreckhaftigkeit oder Irritabilität, eine verstopfte Nase und exzessives Schwitzen. Zudem finden sich im Verlauf Temperaturregulationsstörungen, Schlafstörungen sowie eine autonome Dysfunktion in Form von Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen. Epileptische Anfälle, eine zunehmend deutlicher werdende intellektuelle und motorische Entwicklungsverzögerung, Blutzuckererniedrigungen (Hypoglykämien) und Durchfälle gehören ebenfalls zum klinischen Bild (Abb. 1).

Nicht ganz selten wird aufgrund der okulogyren Krisen bei jungen Säuglingen fälschlicherweise die Diagnose einer Epilepsie gestellt und eine Behandlung mit Antiepileptika begonnen.

Okulogyre Krisen stellen ein sehr charakteristisches Symptom der Erkrankung dar und sollten immer an einen AADC-Mangel denken lassen. Die unwillkürlichen Augenbewegungen können von wenigen Sekunden oder Minuten bis zu über 4 Stunden anhalten und mehrmals täglich auftreten (Abb. 2). Die okulogyren Krisen können mit unwillkürlichen Bewegungen oder Versteifungen (Dystonien) der Gesichts-, Nacken-, Rumpf- und Extremitätenmuskulatur einhergehen (Abb.3).

Differentialdiagnostisch kommen neben anderen Neurotransmitterstörungen eine Fülle von neurodegenerativen oder neurometabolischen Erkrankungen mit Manifestation im Säuglingsalter in Frage. Auch Epilepsien oder epileptische Enzephalopathien mit frühem Beginn sollten bedacht werden. Zwar manifestiert sich die Erkrankung zumeist mit dem oben geschilderten schweren Phänotyp, doch sind auch Patienten mit deutlich milderer klinischer Symptomatik und besserem Ansprechen auf Dopamin-Agonisten bekannt.

Die Diagnose eines AADC-Mangels kann anhand eines typischen Profils der Neurotransmitter im

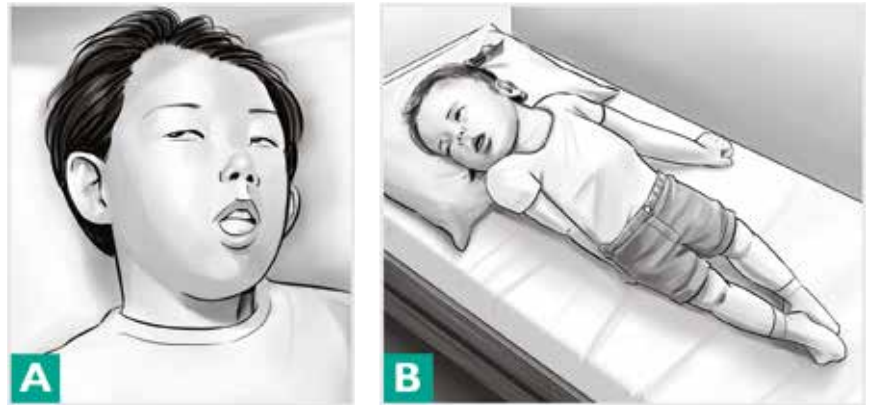


Abbildung 2: Zwanghafte Blickwendung nach oben und rechts bei okulogyrer Krise (A) mit begleitender Versteifung des gesamten Körpers (Dystonie) (B) als typische Symptome des AADC-Mangels.

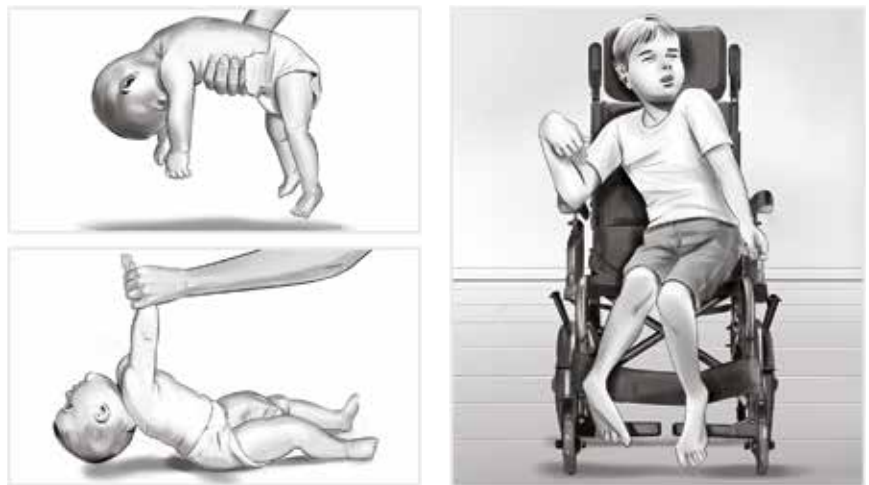



Abbildung 3: Deutlich verringerte Muskelspannung bei einem Säugling (links) und schwere dystone Bewegungsstörung bei einem älteren rollstuhlpflichtigen Kind (rechts) als typische Symptome des AADC-Mangels.

Nervenwasser mit erhöhten L-Dopa-Werten vor und erniedrigten 5-HIAA und HVA-Werten nach dem Enzymblock vermutet werden. Diese Diagnostik erfordert aber eine Lumbalpunktion mit strikter Befolgung einer standardisierten Probengewinnung, um die Ergebnisse korrekt interpretieren zu können. Prinzipiell ist auch die Bestimmung der AADC-Aktivität im Plasma mit Nachweis einer erniedrigten Enzymaktivität möglich. Eine sehr einfache Screening-Methode ist der Nachweis einer erhöhten 3-O-Methyldopa (3-OMD)-Konzentration im Trockenblut. Für diesen Schnelltest werden nur wenige Tropfen Blut benötigt, die aus der Fingerkuppe oder der Ferse gewonnen werden können. Liegt der Biomarker 3-OMD im normalen Bereich, kann die Diagnose ausgeschlossen werden. Ist der Wert signifikant erhöht und damit auffällig, deutet das auf einen AADC-Mangel hin. Der Befund sollte anschließend – ggf. sogar aus derselben Blutprobe – molekulargenetisch bestätigt werden. Alternativ ist auch eine primäre molekulargenetische Diagnosestellung möglich. Neuere Analyseverfahren wie das sog. Next-Generation-Sequencing (z. B. Panel-Diagnostik oder Whole-Exome-Sequencing) haben

Abbildung 4:
Die Consensus-Richtlinien empfehlen, die Diagnose eines AADC-Mangels mithilfe eines Gentests zu bestätigen.

Blutplasma	Liquor	Gentests
 AADC-Enzymaktivität erniedrigt 	 KONZENTRATION ERHÖHT 3-OMD L-Dopa 5-HTP	Varianten des DDC-Gens
	 KONZENTRATION ERNIEDRIGT 5-HIAA HVA MHPG Pterine normal	

3-OMD = 3-O-Methyl dopa, 5-HIAA = 5-Hydroxyindolessigsäure, 5-HTP = 5-Hydroxytryptophan, DDC = Dopa-Decarboxylase, HVA = Homovanillinsäure, L-Dopa = L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, MHPG = 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol, VLA = Vanillylmilchsäure.

die molekulargenetische Diagnostik erheblich vereinfacht und erleichtern auch die Erkennung atypischer oder milderer Formen der Erkrankung (Abb. 4).

Kausale Therapie

Im Juli 2022 wurde das Medikament Upstaza™ (Eladocagene exuparvovec) von der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) zur Behandlung von Kindern älter als 18 Monate mit schwerer Form des AADC-Mangels zugelassen. Hierbei handelt es sich um die erste Gensatztherapie, die direkt in das Gehirn appliziert wird. Vorangehende Studien hatten zeigen können, dass Patienten, die vorher keinerlei motorische Meilensteine erreicht hatten, schon 3 Monate nach Behandlung klinisch relevante motorische Fortschritte machten, wobei sich die Verbesserungen bis zu einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren nach der Behandlung fortsetzten. Zudem verbesserten sich die kognitiven Fähigkeiten bei allen behandelten Patienten, und es reduzierte sich auch die Anzahl potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen.

Bei der Vektor-basierten Genterapie wird durch einmalige Infusion eines intakten Gens die defekte Erbanlage ersetzt. Hierzu wird die Erbinformation eines nicht pathogenen Adenovirus durch das intakte Gen, welches dem Patienten fehlt, ersetzt. Das so veränderte Virus (Vektor) wird dann dem Patienten infundiert, infiziert die Nervenzellen und gibt seinen Inhalt (in diesem Fall nicht die Erbinformation des Virus, sondern das intakte, dem Patienten fehlende DDC-Gen) frei. Dieses Gen wird in den Zellkern aufgenommen, verbleibt dauerhaft dort, und kann abgelesen werden.

Die Behandlung muss an einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die Medikamentengabe erfolgt im Rahmen einer neurochirurgischen stereotaktischen Operation. Dabei werden in vorher genau definierte zentrale Areale des Gehirns rechts und links jeweils 4 Vektorinfusionslösungen appliziert. Zielorte sind die vorderen und hinteren Anteile des Putamens. Das Putamen (lat. Schale oder Hülse) ist ein zu den Basalganglien zählendes Kerngebiet,

welches eine wichtige Rolle bei der Steuerung willkürlicher Bewegungen spielt. Als Nebenwirkungen dieser Therapie treten häufig passagere, sich zurückbildende Bewegungsstörungen auf. Im Anschluss an die Gensatztherapie ist eine Nachverfolgung behandelter Patienten zur Erfassung der Effektivität und möglicher Langzeitnebenwirkungen in regelmäßigen Abständen über Jahre erforderlich.

Fazit

Der AADC-Mangel ist eine sehr seltene Stoffwechselerkrankung mit charakteristischen Symptomen, der seit 2022 kausal behandelbar ist. Eladocagene exuparvovec ist eine Genterapie auf der Grundlage eines rekombinanten AAV2-Vektors, der die humane cDNA für das DDC-Gen enthält. Nach der Infusion kommt es zu einer Expression des AADC-Enzyms und in Folge zur Produktion von Dopamin. Die Erkrankung sollte bei allen Säuglingen mit unklarer Bewegungsstörung und anfallsverdächtigen Zuständen differentialdiagnostisch bedacht werden. Als Screening-Test eignet sich die einfache Bestimmung des Metaboliten 3-OMD im Trockenblut. Bei auffälligem Befund sollte eine molekulargenetische Diagnosebestätigung erfolgen. Das klinische Spektrum des AADC-Mangels ist bisher noch nicht vollständig bekannt. Daher sollte auch bei älteren Kindern mit unklarer Bewegungsstörung an eine atypische mildere Form des AADC-Mangels gedacht werden. Die Effektivität der Gensatztherapie ist wahrscheinlich abhängig von der Schwere des Enzymdefektes und dem Zeitpunkt der Behandlung. Daher sind eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und die Identifikation milderer Formen wichtig. Die Zulassung von Upstaza™ als erste, direkt in das Gehirn zu applizierende Gensatztherapie macht Hoffnung, dass in Zukunft auch weitere genetisch bedingte neurometabolische Erkrankungen auf diese Weise behandelt werden können.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

■ Weitere Informationen:
www.aadc-mangel.de
www.ptcbio.de

Neurologische Aspekte des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) gehört zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen und präsentiert sich durch eine flache Atmung (Hypopnoe) mit wiederholten und bei einigen Patienten langanhaltenden Apnoen im Schlaf. Neben den typischen Leitsymptomen wie Schlafstörung, exzessive Tagesschläfrigkeit und Erschöpfung werden bei OSAS-Patienten häufig zahlreiche neurologische Symptome wie z. B. Kopfschmerzen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung und erhöhte Reizbarkeit diagnostiziert. Außerdem besteht eine relevante Koinzidenz mit Narkolepsie. Aus diesem Grund ist eine neurologische Mitbetreuung von Patienten mit OSAS unabdingbar. Die medikamentöse Therapie mit Stimulantien wie Pitolisant kann die Lebensqualität betroffener Patienten mit residueller Tagesschläfrigkeit deutlich verbessern.

Einleitung

Der Entstehung eines OSAS liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde mit verschiedenen anatomischen und nicht-anatomischen Faktoren. Das OSAS ist eine Erkrankung mit nächtlicher immer wiederkehrender Obstruktion der oberen Atemwege, welche in der Folge zu einer Hypoxie und Weckreaktion (sogenanntes „Arousal“) der Betroffenen führt. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei circa 2 % - wobei Männer wesentlich häufiger betroffen sind als Frauen. Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines OSAS ist die Adipositas. Klassische Symptome umfassen die Schlafstörung durch die ständigen Arousals, eine exzessive Tagesschläfrigkeit sowie Erschöpfbarkeit^[1]. Die Schlafarchitektur ist durch die Weckreaktionen nachhaltig gestört. Tiefschlafphasen und REM-Phasen (REM: rapid eye movement) werden seltener erreicht und begründen weitere Symptome, wie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen. Zusätzlich berichten OSAS-Patienten vermehrt von Kopfschmerzen sowie einer depressiven Verstimmung und erhöhter Reizbarkeit. Ein unbehandeltes OSAS ist ein Risikofaktor für Schlaganfälle und auch mit weiteren neurologischen Erkrankungen assoziiert. Die Erkrankung sollte daher frühzeitig erkannt und behandelt werden. Der jeweilige Schweregrad der Erkrankung wird durch den sogenannten Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt und im Schlaflabor ermittelt. Der AHI definiert die durchschnittliche Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde Schlaf.

Bei leichteren Formen der schlafassoziierten Atemstörung können dem Patienten zuerst einmal konservative Behandlungsmöglichkeiten (z. B. eine Gewichtsreduktion, eine Reduktion des Alkoholkonsums vor dem Schlafengehen oder ein spezielles Seitenschläferkissen, welches verhindert, dass der Betroffene auf dem Rücken schläft) vorgeschlagen werden. Bei einem schweren OSAS ist initial zusätzlich immer auch eine nasale Beatmungstherapie mit einem CPAP-Gerät (continuous positive airway pressure: 6 – 14 mbar) indiziert. Die Diagnostik und therapeutische Einstellung erfolgt im Schlaflabor^[1].

Symptomatik der obstruktiven Schlafapnoe

- starke Müdigkeit während des Tages (exzessive Tagesschläfrigkeit, EDS)
- Konzentrationsstörungen
- nächtliches Schwitzen und häufiges Wasserlassen
- plötzliches Erwachen, oftmals mit Herzrasen und Atemnot
- trockener Mund beim Aufwachen
- Kopfschmerzen
- Gedächtnisstörungen

OSAS und neurologische Erkrankungen

OSAS ist eine häufige Komorbidität bei neurologischen Erkrankungen. Neben den weiter oben thematisierten Schlaganfall-Patienten leiden bis zu 25 % aller Epilepsie-Patienten an einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom^[2]. Dies ist besonders relevant, da Schlafentzug (infolge des OSAS) vor allem primär generalisierte epileptische Anfälle auslösen kann. Fokale Epilepsien sind davon seltener betroffen. Außerdem beeinträchtigen nächtliche Anfälle die Schlafarchitektur, die bei OSAS ohnehin gestört ist. Anfälle, die tagsüber auftreten und zu postiktalen Nachschlafphasen führen, verkürzen außerdem weiter den nächtlichen Schlaf, so dass die Assoziation zwischen OSAS und Epilepsie wenig verwundert. Ein OSAS bei Epilepsie-Patienten zu erkennen bzw. zu erfragen, ist daher von großer Bedeutung. Eine CPAP-Therapie führt bei den entsprechenden Patienten zu einer bis zu 50%igen Anfallsreduktion und sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden^[2].

OSAS bei Patienten mit Multipler Sklerose:

Auch bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) findet sich häufig ein OSAS. Fatigue und exzessive Tagesschläfrigkeit sind geläufige Symptome bei betroffenen MS-Patienten (ca. 53 – 92 %), die sowohl Lebensqualität als auch Produktivität der Patienten deutlich einschränken. Fast die Hälfte aller MS-Patienten beschreiben Fatigue und Tagesschläfrigkeit als die am meisten hindernden Symptome^[3]. Das Restless-Legs-Syndrom (RLS), eine belastende, schlafbezogene Bewegungsstörung der Beine, ist bei MS-Patienten dreimal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung zu beobachten und verschlech-



Priv.-Doz. Dr. med.
Yaroslav Winter



Dr. med. Erik Ellwardt

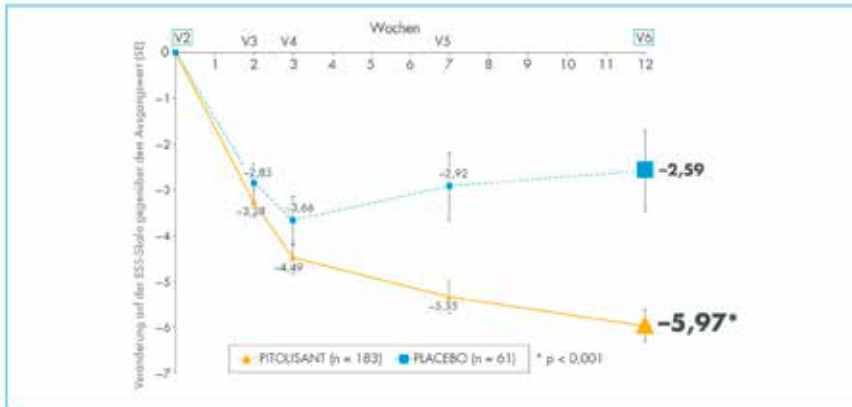


Abbildung ESS-Werte, adaptiert nach Pépin et al. (HAROSA 1)⁹: Liniendiagramm der mittleren Veränderung im ESS-Ergebnis während der 12-wöchigen Doppelblindphase in der Intention-to-Treat-Population (n = 244). ESS = Kurzfragebogen „Epworth Sleepiness Scale“ zur Tagesschlafträchtigkeit (Epworth Sleepiness Scale); V = Visite.

tert den Schlaf zusätzlich. Eine effektive medikamentöse Behandlung von Fatigue und Tagesschlafträchtigkeit scheint bei den meist jungen Patienten vielversprechend⁴.

OSAS bei Patienten mit Morbus Parkinson:

Beim Morbus Parkinson zählen Schlafstörungen zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen und werden bei bis zu 64 % der Parkinson-Patienten beobachtet, meistens als Folge eines OSAS. Eine exzessive Tagesschlafträchtigkeit tritt bei diesen Patienten zwei- bis dreimal häufiger als in der Normalbevölkerung auf. Mit zunehmender Erkrankungsdauer nimmt die Tagesschlafträchtigkeit weiter zu - und einige Parkinson-Patienten zeigen zudem Narkolepsie-typische Veränderungen in der Polysomnographie. Auch wenn die CPAP-Therapie bei Parkinson-Patienten mit OSAS sehr effektiv ist, wird diese leider von 20 % der Patienten nicht toleriert³. Das nächtliche Tragen der Maske wird oftmals als belastend und störend beschrieben, was die notwendige Compliance beeinflusst.

Neuropsychologische Beeinträchtigungen

Ca. 26 - 35 % der OSAS-Patienten leiden an kognitiven Defiziten, wobei insbesondere die Exekutivfunktionen beeinträchtigt sind. Die Ursachen sind unterschiedlich. Einerseits führt die Tagesschlafträchtigkeit und damit mangelhafte Vigilanz zu einer schlechteren kognitiven Performance; andererseits bedingt der fragmentierte Schlaf, funktionelle und strukturelle Veränderungen im Gehirn⁵. Die Encodierung von Informationen ist somit gestört. Strukturelle Veränderungen des Gehirns wurden bei OSAS-Patienten u. a. im Thalamus, Hippocampus und temporalen Kortex beschrieben, was die kognitiven Defizite erklärt. Interessanterweise kann es hier initial zu einer entzündungsbedingten Zunahme des Hippocampusvolumens kommen. Der entzündliche Prozess wird durch die rezidivierenden Hypoxien und Schlafdeprivation getriggert. Später stellt sich dann eine über das Altersmaß hinausgehende Volumenabnahme als Zeichen einer chronischen neuronalen Schädigung dar⁶. Dadurch haben OSAS-Patienten ein stark erhöhtes Risiko früher an einer Demenz zu erkranken und für eine erhöhte Akkumulation von Amyloid im Gehirn. Dass

sich dies auch im Verhalten der Patienten widerspiegelt überrascht wenig: OSAS-Betroffene sind schneller gereizt und zeigen häufiger eine depressive Verstimmung.

Komorbidität OSAS bei Narkolepsie

Die Prävalenz der Narkolepsie oder auch „Schlafkrankheit“ (Störung der Schlaf-Wach-Regulation im Gehirn), ist mit 0,03 - 0,16 % zwar allgemein sehr gering, es besteht aber eine deutliche Komorbidität mit OSAS (28,5 %) bei den Narkolepsie-Patienten. Somit leiden Patienten mit Narkolepsie ca. zehnmal häufiger an OSAS als die Allgemeinbevölkerung⁷. Typische Narkolepsie-Symptome sind exzessive Tagesschlafträchtigkeit und imperative Einschlafattacken. Zusätzlich können Attacken mit plötzlichem Tonusverlust der Muskulatur, sogenannte Kataplexien, auftreten, die durch emotionale Reize, wie Lachen oder Weinen, getriggert werden. Kataplexien kommen bei Patienten mit Narkolepsie Typ I vor. Bei der Narkolepsie Typ II treten Kataplexien nicht auf. Um eine Narkolepsie korrekt zu diagnostizieren, ist eine polysomnographische Untersuchung mit multiplem Schlafatlenztest erforderlich (MSLT - multiple sleep latency test), bei dem in 4-5 Messungen mit einem Abstand von 2 Stunden tagsüber die Einschlafatlenz gemessen wird. Typische Befunde bei einer Narkolepsie sind eine verkürzte Einschlafatlenz (<8min) und ein frühzeitiges Auftreten von REM-Schlafphasen, den sogenannten SOREMs (sleep onset REM). Für die Diagnose einer Narkolepsie ist der Nachweis von mindestens zwei SOREMs im MSLT erforderlich. Häufig wird ein MSLT wegen eingeschränkter Verfügbarkeit nicht durchgeführt oder weil eine Narkolepsie nicht in Erwägung gezogen wird. Auch wenn ein frühzeitiges Auftreten von REM (SOREM) in der Polysomnographie als Zufallsbefund z. B. im Rahmen einer OSAS-Abklärung detektiert wird, wird dieser Befund häufig nicht weiterverfolgt und kein ergänzender MSLT durchgeführt⁸.

Auch wenn sich die Tagesmüdigkeit bei OSAS trotz adäquater CPAP-Therapie nicht verbessert, ist eine neurologische Vorstellung dringend anzuraten. So können weitere Ursachen der exzessiven Tagesschlafträchtigkeit abgeklärt werden, und die Patienten können in der Folge von einer signifikant besseren Lebensqualität profitieren.

Medikamentöse Therapie

Bis Juni 2021 waren Psychostimulantien nur bei der Narkolepsie oder bei hyperkinetischen Störungen wie z. B. der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) verordnungsfähig. Seit Juni 2021 (siehe Beschluss des G-BA Nr. 44, Anlage III) dürfen nun auch für Patienten mit einem OSAS, welche bereits eine CPAP-Therapie erhalten und immer noch unter exzessiver Tagesschlafträchtigkeit leiden, Psychostimulantien verordnet werden, sofern diese hierfür zugelassen sind (CAVE: Modafinil oder

Methylphenidat sind bei OSAS nicht zugelassen). In diesem Zusammenhang erfolgten auch die neuen Zulassungen zur Therapie der residuellen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit OSAS, die auf die CPAP-Behandlung nicht suffizient angesprochen haben. Das Medikament Ozawade® mit dem neuartigen Wirkstoff Pitolisant wurde im Herbst 2021 für Patienten zugelassen, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine primäre OSA-Therapie nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde^[9]. Pitolisant ist ein Antagonist/inverser Agonist von Histamin-H3-Rezeptoren und erhöht zusätzlich die Konzentration von Acetylcholin, Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt im ZNS. Die Substanz wurde unter dem Handelsnamen Wakix® bereits erfolgreich in der Therapie der Narkolepsie eingesetzt^[10]. Die Einnahme von Pitolisant erfolgt einmalig am Morgen, beginnend mit einer Dosis von 4,5 mg in der ersten, 9 mg in der zweiten Woche und kann in der dritten Woche auf 18 mg erhöht werden. Das Medikament ist gut verträglich. Die Nebenwirkungen ähneln den bekannten Nebenwirkungen anderer Psychostimulanzien und umfassen vor allem Kopfschmerzen, Schlafstörungen und gastrointestinale Symptome. In einer doppelt verblindeten Placebo-kontrollierten Studie (HAROSA II) konnte Pitolisant die Ausprägung der Tagesmüdigkeit bei OSAS nach 12 Wochen halbieren, bei vergleichbaren Nebenwirkungen zu Placebo^[11]. In beiden Zulassungsstudien (HAROSA I und II) konnten weder eine Beeinflussung der Herzfrequenz noch des Blutdrucks nachgewiesen werden^[11]. Mit Solriamfetol steht eine weitere Stimulantientherapie in der oben genannten Indikation zur Verfügung. Solriamfetol hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt und erhöht so deren Konzentration im Gehirn^[12].

Fazit

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist mit unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen assoziiert und führt teilweise zu einer Verschlechterung bei bereits bestehender Erkrankung. Eine frühzeitige und effektive Behandlung lohnt sich also in doppelter Hinsicht. Funktionelle und strukturelle Veränderungen im Gehirn bei OSAS-Patienten führen zu kognitiven Beeinträchtigungen, die bei rechtzeitiger Behandlung vermieden werden können. Auf molekularer Ebene kommt es sowohl zu neuroinflammatorischen als auch neurodegenerativen Veränderungen im ZNS. Die neurologische Abklärung und Mitbetreuung von Patienten, die auf CPAP-Therapie nicht ansprechen, ist indiziert und kann weitere Erklärungen für exzessive Tagesschläfrigkeit bringen. Das OSAS und die Narkolepsie zeigen eine relevante Komorbidität, wobei für die Diagnose einer Narkolepsie ein MSLT erforderlich ist. Mit modernen Substanzen wie Pitolisant stehen neue Alternativen zur Therapie der residuellen Tagesschläfrigkeit bei OSAS-Patienten zur Verfügung.

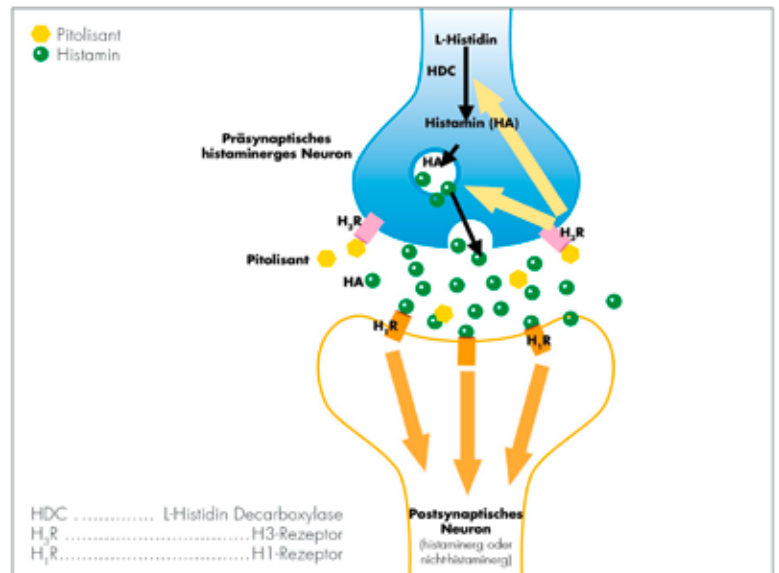


Abbildung modifiziert nach: Benarroch EE. Neurology. 2010; 75 (16):1472-1479

Literatur

1. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013 May 1;177(9):1006-14.
2. Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurol* 2006;55(2):74-9.
3. Maestri M, Romigi A, Schirru A, Fabbrini M, Gori S, Bonuccelli U et al. Excessive daytime sleepiness and fatigue in neurological disorders. *Sleep Breath* 2020 Jun;24(2):413-24.
4. Popp RF, Fierbeck AK, Knüttel H, König N, Rupprecht R, Weisert R et al. Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep Med Rev* 2017 Apr;32:95-108.
5. Ahuja S, Chen RK, Kam K, Pettibone WD, Osorio RS, Varga AW. Role of normal sleep and sleep apnea in human memory processing. *Nat Sci Sleep* 2018;10:255-69.
6. Macey PM, Prasad JP, Ogren JA, Moiyadi AS, Aysola RS, Kumar R et al. Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage Clin* 2018;20:305-17.
7. Pataka AD, Frangulyan RR, Mackay TW, Douglas NJ, Riha RL. Narcolepsy and sleep-disordered breathing. *Eur J Neurol* 2012 May;19(5):696-702.
8. Cairns A, Bogan R. Underutilization of the MSLT in sleepy patients with a short onset REM period (SOREMP) in the sleep clinic. *Sleep Med* 2017 Apr;32:150-56.
9. Watson NF, Davis CW, Zarycranski D, Vaughn B, Dayno JM, Dauvilliers Y et al. Time to Onset of Response to Pitolisant for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Patients With Narcolepsy: An Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs* 2021 Dec;35(12):1303-15.
10. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverenova I, Krylov S, Jankovic S et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017 Mar;16(3):200-07.
11. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saarensanta T, Georgiev O et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 May 1;201(9):1135-45.
12. Rosenberg R, Baladi M, Bron M. Clinically relevant effects of solriamfetol on excessive daytime sleepiness: a posthoc analysis of the magnitude of change in clinical trials in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2021 Apr 1;17(4):711-17.

Seit November 2021 ist der Wirkstoff Pitolisant für die Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen Patienten mit OSA zugelassen. Pitolisant blockiert Histamin-H3-Rezeptoren im Gehirn und verstärkt die Aktivität der Histamin-Neurone, die eines der wesentlichen Systeme zur Erhaltung des Wachzustands sind. Pitolisant bewirkt eine starke Abnahme der Tagesschläfrigkeit.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Yaroslav Winter
Leitung Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz
Dr. med. Erik Ellwardt
Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz
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 CME-zertifizierte 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

■ Weitere Informationen:
Bioprojet Deutschland GmbH
Bismarckstraße 63
12169 Berlin-Steglitz
www.bioprojet.de



Die postpartale Hämorrhagie (PPH) – Eine lebensbedrohliche Geburtskomplikation

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) ist eine verstärkte Blutung nach der Geburt und weltweit eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität (Abb. 1) nach Entbindungen. Sie ist von der normalen Blutung unter der Geburt abzugrenzen und wird nach Definition der WHO als Blutverlust über 500 ml/24 h bzw. bei der schweren Form über 1000 ml/24 h nach der Geburt definiert. Es handelt sich um einen geburtshilflichen Notfall, der in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Gynäkologen, Gerinnungsspezialisten und Anaesthesisten eine rasche Ursachenanalyse und Diagnosestellung sowie eine zügige Einleitung der therapeutischen Maßnahmen erfordert. Hierbei ist erwiesen, dass gute Kommunikation im Team, Handeln nach erarbeiteten Abläufen sowie regelmäßiges Training von Notfallsituationen die Prognose der Patientin verbessert.

Die Inzidenz wird in der allgemeinen Literatur mit 1-3 % aller Entbindungen angegeben, prospektive Studien mit quantitativer Messung des Blutverlustes nach der Geburt zeigten jedoch ein Auftreten von 10 % und bestärken damit die Vermutung, dass der Blutverlust häufig unterschätzt wird. Die PPH gehört weltweit zur Hauptursache der Müttersterblichkeit (Abb.1), während in der Dritten Welt 30 % der Mortalität auf eine verstärkte postpartale Blutung zurückzuführen ist, sind in industrialisierten Ländern 13 % der Todesfälle durch eine PPH bedingt. Die Inzidenz ist kontinuierlich ansteigend, was vor allem durch die Zunahme mangelnder Gebärmutterkontraktion nach der Geburt (Uterusatonie) sowie die höhere Rate an Mutterkuchenkomplikationen (Plazentaimplantationsstörung) bedingt ist, vor allem durch die ansteigende Rate an Kaiserschnittentbindungen.

In 60 – 80 % der durch PPH bedingten Todesfälle wurde eine unzureichende geburtshilfliche Notfallversorgung als ursächlich angegeben („major substandard care“). Häufig wird die Diagnose verzögert gestellt, da der Blutverlust der Patientin oft unterschätzt wird. Unabhängig vom äußerlich sichtbaren Blutverlust, sollte daher auf klinische

Zeichen einer möglichen inneren Blutung geachtet werden. Hierbei wird ein nachgeburtlicher Blutverlust bis zu 1,5 l in der Regel von der Entbundenen gut toleriert. Treten Symptome wie Blutdruckabfall, Anstieg der Herzfrequenz, blasse Hautfarbe oder etwa Bewußtseinstäubung und verminderte Urinausscheidung auf, sind dies bereits Anzeichen für einen schweren „hämorrhagischen“ Schock. Ab einem Blutverlust > 2 l kommt es schließlich durch die Aktivierung des Gerinnungssystems zusätzlich zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und sehr schnell zu einer Verbrauchskoagulopathie.

Durch frühzeitige Diagnosestellung, rechtzeitige Anforderung und Verabreichung von Blut- und Gerinnungsprodukten, gute Kommunikation sowohl mit der Patientin als auch im Team sowie stets aktualisierte Standards mit klaren Handlungsabläufen können schwerwiegende Verläufe vermieden werden.

Durch Erkennen von Risikopatientinnen bereits während der Schwangerschaft, durch regelmäßiges Training des geburtshilflichen Teams sowie Erstellen von Notfall-Standards und Leitlinien kann die Häufigkeit der durch die Blutungskomplikationen bedingten Folgen bis hin zum Versterben der Entbundenen deutlich gesenkt werden.

Ursachen

Gemäß dem Konzept der 4 T's sind mangelnde Kontraktion der Gebärmutter, Lösungsstörungen des Mutterkuchens (Plazentaretention), Geburtsverletzungen und eine begleitend auftretende Gerinnungsstörung die wichtigsten Ursachen der PPH. Hierbei meint *Tonus* die postpartale Uterusatonie, meist idiopathisch, d.h. ohne erkennbare Ursache, oder bei Multiparität, Hydramnion, fetaler Makrosomie, Tocolyticagabe oder Uterus myomatosus. *Tissue* einen Plazentarest oder -lösungsstörung bei Plazenta Accreta Spektrum (PAS, s.u.) und Plazenta prävia, *Trauma*, d.h. Verletzung der Geburtswege sowie *Thrombin*, die zusätzliche Gerinnungsstörung, entweder bereits präexistent wie z.B. bei von Willebrand-Syndrom, Hämophilie oder Thrombopathien, bzw. durch Dekompensation der Gerinnung durch Blutverlust, erhöhte fibrinolytische Aktivität und Verbrauchskoagulopathie (Abb. 3).

Risikofaktoren

Der Großteil der Schwangeren mit PPH haben keine Risikofaktoren, die PPH ist also in den meisten Fällen *nicht vorhersehbar!*

Durch eine exakte geburtshilfliche Anamnese und Untersuchung der Schwangeren können Risikofaktoren frühzeitig erkannt und die Entbindung in einem Perinatalzentrum mit angeschlossener Gerinnungsphysiologie und Blutbank geplant werden. Besteht der Verdacht einer hämatologischen Erkrankung (Blutungsanamnese, Gerinnungsstörung, positiver Antikörpersuchtest etc.), oder ist diese bereits gesichert, sollte vom betreuenden Hämostaseologen ein Managementplan zur Gabe von Blut bzw. Gerinnungsfaktoren erstellt werden, um eine optimale Betreuung der Patientin zu gewährleisten.

Zu den Hauptrisikofaktoren der PPH zählen Plazentationsstörungen, wie etwa die der Uteruswand stark anhaftende *Plazenta accreta*, die in die Uteruswand einwachsende *Plazenta increta*, oder die durch die Uteruswand hindurch wachsende *Plazenta percreta*. Dieses „Plazenta Accreta Spektrum (PAS)“ hat eine unzureichende Plazentalösung nach der Geburt des Kindes zur Folge und oft eine daraus resultierende PPH. Liegt die Plazenta vor dem inneren Muttermund (*Plazenta prävia*), ist durch die damit verbundene Plazentaablösung eine normale Spontangeburt unmöglich. Eine gestörte Plazentation tritt vor allem nach Uterusoperationen auf und ist durch die steigende Sectiorate deutlich zunehmend. Risikofaktoren für Plazenta prävia sind außerdem reproduktivmedizinische Verfahren (IVF/ICSI), rasche Schwangerschaftsfolge und Rauchen, für PAS hohes mütterliches Alter, z. n. postpartaler Endo(myo)metritis (Gebärmutterentzündung) sowie andere Uterusanomalien wie Myome oder Fehlbildungen.

Die Beurteilung der Plazenta, d.h. ihre Lage, Struktur, Abgrenzung zur Uteruswand sowie Gefäßverläufe, sollte neben der Beurteilung des Feten fester Bestandteil des Ultraschallscreenings im 2. Trimenon sein (Abb. 2). Hier sollte bei Hinweis auf Plazenta-

tionsstörung immer auch eine vaginale sowie Farb-Doppler-Sonographie durchgeführt werden, bei unklarem Befund kann zusätzlich eine MRT (Magnetresonanztomographie) indiziert sein.

Bei V.a. Plazentationsstörung sollte die Patientin bereits in der Schwangerschaft an ein Perinatalzentrum Level 1 mit entsprechender Expertise angebunden werden. Die Geburt, möglichst durch elektive Sectio caesarea, sollte multidisziplinär geplant werden und ein individuelles peripartales Management erarbeitet werden. Eine 24-h-Verfügbarkeit einer interdisziplinären operativen Intensivbetreuung für Mutter und Kind ist obligat. Bei ausgedehntem PAS wird im Rahmen der Sectio, möglichst ohne vorherigen Versuch der Plazentalösung, entweder sofort die

Blutverlust	OR oder range	
	> 500 ml	<1000 ml
Soziodemographische Risikofaktoren		
Adipositas (BMI > 35)	1,6	
Maternales Alter (≥30 Jahre)	1,3 – 1,4	1,5
Geburtshilfliche Risikofaktoren		
Placenta praevia	4 – 13,1	15,9
Vorzeitige Plazentalösung	2,9 – 12,6	2,6
Plazentaretention	4,1 – 7,8	11,7 – 16,0
Prolongierte Plazentarperiode	7,6	
Präeklampsie	5,0	
Mehrlingsgravidität	2,3 – 4,5	2,6
Z.n. PPH	3,0 – 3,6	
Fetale Makrosomie	1,9 – 2,4	
HELLP-Syndrom	1,9	
Hydramnion	1,9	
(Langanhaltende) Oxytocinaugmentation	1,8	
Geburtseinleitung	1,3 - 2	2,1 – 2,4
Protrahierte Geburt	1,1 – 2	
Myome		
Uterusfehlbildungen		
Hohe Multiparität		
Operative Risikofaktoren		
Notkaiserschnitt	3,6	
Elektive Sectio caesarea	2,5	
Vaginaloperative Entbindung	1,8 - 1,9	
Episiotomie	1,7 – 2,21	2,07
Dammriss	1,7	2,5
Sonstige Risikofaktoren		
Antepartale Blutung	3,8	
Von Willebrand Syndrom (v.a. Typ 2 und 3)	3,3	
Anämie (< 9 g/dl)	2,2	

Tabelle: Risikofaktoren für PPH, S2k – Leitlinie „Peripartale Blutungen“, 2022, AWMF-Registernummer 015/063, der DACH-Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG)



Dr. med. Bettina Faridi



Dr. med. Georg Goldmann

Seccio-Hysterektomie, d.h. Gebärmutterentfernung im Rahmen der Kaiserschnittentbindung, durchgeführt. Alternativ, bei z.B. noch nicht abgeschlossener Familienplanung, kann in Einzelfällen nach Abnabeln des Kindes die Plazenta in situ belassen werden. Diese Vorgehensweise wird nur an wenigen Zentren durchgeführt und setzt eine entsprechende Expertise sowie 24-h-Verfügbarkeit der interdisziplinären Intensivstation voraus. Bei nur lokal begrenzter Implantationsstörung kann die partielle Resektion der Uteruswand sowie die Anlage von fokalen intrakavitären Z-Nähten zur Blutstillung ausreichen.

Wird eine PAS erst intrapartal diagnostiziert, sollte nach vaginaler Geburt eine manuelle Plazentalösung mit Curettage, und ggf. eine operative Therapie u./o. Embolisation der Aa. Uterinae erfolgen. Bei intraoperativer Diagnose im Rahmen einer Seccio sollte bei stabiler mütterlicher und kindlicher Situation die notfallmäßige Verlegung der noch unentbundenen Patientin in ein Zentrum mit entsprechender Expertise erwogen werden. Ist dies nicht möglich, sollte zügig die bestmögliche Expertise hergestellt werden.

Eine Uterusinversion, d.h. Umstülpen des Uterus durch Zug an der Nabelschnur bei PAS, kann sowohl bei vaginaler als auch bei Seccio auftreten. Unter Relaxation der Patientin sollte zügig reponiert werden.

Prävention und Therapie

Die aktive Leitung der Nachgeburtsperiode kann durch zeitgerechte Plazentalösung und gute Uterustonisierung den postpartalen Blutverlust verringern. Hierzu wird der Entbundenen nach dem Abnabeln Oxytocin, ein Wehen auslösendes Neuropeptid aus der Gruppe der Proteohormone, zur Kontraktion des Uterus verabreicht sowie die endogene Oxytocinausschüttung durch „Bonding“, d.h. frühzeitige (Haut-)Kontaktaufnahme von Neugeborenem und Mutter, angeregt.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Tabelle) sollte ein erfahrener Geburtshelfer und Anaesthesist anwesend sein. Zur Geburt sollte der Patientin bereits ein großlumiger Venenkatheter gelegt werden, Uterotonika (siehe unten) sowie Blutkonserven und Gerinnungsfaktoren sollten bereitgestellt werden, um im Notfall verabreicht werden zu können. Zu den Uterotonika zählen Oxytocin als Kurz- oder Dauerinfusion sowie verschiedene Prostaglandine die oral, rektal, i.v. oder intrauterin ver-



Abb. 2: Ultraschall-Screening: Beurteilung Fetus und Plazenta

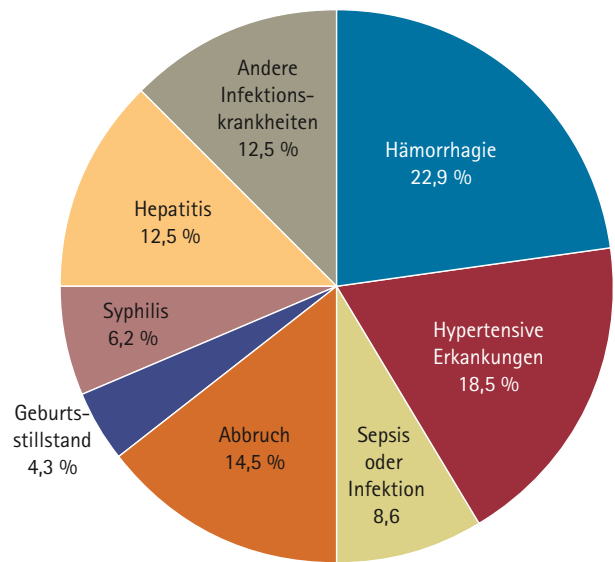


Abb. 1: Ursachen der mütterlichen Sterblichkeit aus (2), modifiziert nach (3)

abreicht werden. Bei anhaltender Atonie sollte zügig ein Plazentarest sonographisch ausgeschlossen werden sowie ggf. eine Curettage durchgeführt werden. Eine Uterustamponade mit Gaze oder Ballonsystemen kann durch temporäre Kompression zum Sistieren der Blutung führen. Bei anhaltender Blutung muss zügig weiter operativ vorgegangen werden. Nach Laparotomie kann durch Setzen von Klemmen auf die Aa. uterinae der Blutzufuß temporär gestoppt werden, Uterus-Kompressionsnähte, z.B. nach B-Lynch, können meistens die Atonie des Uterus beenden. Zusätzlich kann die Ligatur der Aa. Uterinae den Blutzufuß stoppen oder als Ultima Ratio eine Hysterektomie erfolgen. Eine Alternative hierzu bietet die interventionell-radiologische Embolisation, d.h. Verschluss von zuführenden Arterien, die meistens die Fertilität (Fruchtbarkeit) erhalten. Die Embolisation der uterinen Arterien wird auch zur Therapie bei Plazenta prävia oder PAS eingesetzt. Parallel muss die Hypovolämie (Volumenmangel), Hypothermie (Auskühlung), Azidose (Störung des Säure-Basen-Haushalts) und Koagulopathie (Gerinnungssituation) der Patientin durch intensivmedizinische Überwachung mit Infusionstherapie, frühzeitiger Gabe von Tranexamsäure als Antifibrinolytikum, Gerinnungsfaktorkonzentraten und gerinnungsaktivem Frischplasma behandelt werden. Jede Klinik sollte hierzu klare Handlungsabläufe als Standards definieren und regelmäßig im Rahmen von Notfalltrainings üben.

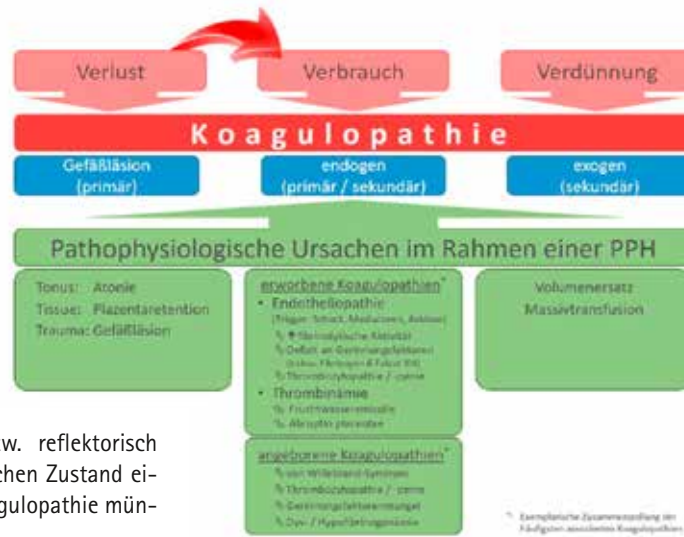
Hämostase und Gerinnungsmanagement

Physiologischerweise kommt es im Rahmen der Schwangerschaft zu einem Anstieg der Gerinnungsaktivität. Insbesondere Fibrinogen, Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor zeigen eine erhöhte prokoagulatorische Aktivität. Dazu kommt noch eine Aktivitätsverminderung des antikoagulatorisch wirkenden Protein S, sowie ab dem letzten Schwangerschaftsdrittel zu einer Erhöhung der Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren als Zeichen einer verminderten antifibrinolytischen Aktivität. Der Organismus stellt sich praktisch darauf ein für die Geburt eine optimale Blutstillung zu gewährleisten. Umgekehrt ist das auch ein Grund, warum das Thromboserisiko in der Schwangerschaft erhöht ist.

Nach der Geburt kommt es dann im Rahmen der Plazentalösung zu einer gesteigerten Fibrinolyse bei Absinken der Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren und gleichzeitig höheren Plasminogenspiegeln.

Gerade hier besteht die Gefahr, dass es durch Gewebstraumata (siehe oben), zu einer erhöhten Ausschüttung von „tissuefactor“ aus der Plazenta, und damit durch gesteigerte Thrombingenerierung zu einer Hyperfibrinolyse kommen kann. Ohnehin weist die Gebärmutter durch hohe Konzentrationen von tissue type plasminogen activator (Gewebstypenplasminogenaktivator) eine starke endogene fibrinolytische Aktivität

Abb. 3: Pathophysiologie der geburtshilflichen Koagulopathie, aus S2k - Leitlinie, 2022, AWMF-Registernummer 015/063, der DACH-Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG)



auf. Der durch Atonie, bzw. Traumen des Uterus ausgelöste Blutverlust kann dann durch erhöhten Verbrauch an Fibrinogen, bzw. reflektorisch verstärkter Fibrinolyse in den kritischen Zustand einer disseminierten intravasalen Koagulopathie münden (DIC).

Deshalb ist neben den bereits erwähnten allgemeinen medikamentösen und invasiven Maßnahmen die zeitnahe Unterstützung des gestörten Gerinnungssystems vordringlich.

Nach der neuen S2k Leitlinie von August 2022 (AWMF Registernummer 015 – 063) der DACH-Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG) kommt hier in Bezug auf die Gerinnungstherapie insbesondere frühzeitig Tranexamsäure zur Hemmung der Hyperfibrinolyse zum Einsatz. Neben der Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten wird zunächst versucht die verbrauchten Gerinnungsfaktoren mittels Gabe von Plasmen und Fibrinogen, und ggf. zusätzlich Faktor XIII und Prothrombinkomplexpräparaten zu ersetzen.

Des Weiteren kann versucht werden mittels Gabe von DDAVP (Desmopressin) über eine Plättchenaktivierung die Gerinnungssituation weiter zu stabilisieren.

Nachbesprechung

Die PPH stellt für alle Beteiligten als absoluter Notfall eine Ausnahmesituation und damit einen Stressfaktor dar, der unbearbeitet und unbesprochen zu einem Trauma sowohl bei der Patientin und ihrer Familie, als auch beim geburtshilflichen Team führen kann.

Frauen können nach geburtshilflichen Notfällen durch postpartale Depression und/oder Angst psychisch belastet sein und eine posttraumatische Belastungsstörung entwickeln. Während der Notfallmaßnahme sorgt eine präzise Kommunikation mit der Patientin und deren Angehörigen, die Vermittlung von Informationen und Aufklärung über die nötigen medizinischen Maßnahmen für Beruhigung und nimmt damit Angst. Hierdurch kann entscheidend eine traumatische Erfahrung vermieden werden. Nach der PPH sollte ein Nachgespräch mit der Patientin und Ihren Angehörigen erfolgen, in dem offenen Fragen geklärt und gemeinsam reflektiert werden können. Hierbei sollten auch mögliche körperliche Auswirkungen der PPH durch die extreme Belastung, z.B. mangelnde Milchbildung, erklärt, sowie auf die dringend nötige Erholung hingewiesen werden. Die Patientin sollte über sinnvolle Nachuntersuchungen, wie den Ausschluss von Gerinnungsstörungen oder Hypophyseninsuffizienz (Störung der Hirnanhangdrüse) mit gestörter Hormonbildung in-

formiert werden. In der Schwangerschaft nimmt das Hypophysenvolumen durch eine Hyperplasie laktotroper, d.h. die Milchbildung fördernder, Zellen zu. Kommt es dann im Rahmen einer PPH zu Hypovolämie, kann ein ischämischer Infarkt mit nachfolgender Nekrose der Hypophyse auftreten (Sheehan Syndrom). Das Wiederholungsrisiko einer PPH in zukünftigen Schwangerschaften sollte ebenfalls angesprochen werden und das Gesprächsangebot auch nach stationärer Entlassung bestehen bleiben.

Auch im behandelnden Team ist eine interdisziplinäre Nachbesprechung empfehlenswert, insbesondere nach suboptimalem Ablauf. Für die Fälle mit fatalem Ausgang sollte die Möglichkeit einer Krisenintervention bestehen. Weiterhin ist ein regelmäßiges strukturiertes Training von simulierter PPH im Team sinnvoll, da es im Notfall zu schnelleren und qualitativ besseren Handlungsabläufen führt und damit dem Team mehr Sicherheit gibt.

Literatur:

- (1) S2k – Leitlinie „Peripartale Blutungen“, 2022, AWMF-Registernummer 015/063, der DACH-Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG)
- (2) Zdanowicz J, Surbek D, Neues in der Behandlung der postpartalen Hämorrhagie, Gynäkologie 3/2019 18-21
- (3) Bhutta ZA, Black RE: Global maternal, newborn and child health – so near and yet so far. N Engl J Med 2013 369 2226

Anzeige

www.novonordisk.de
www.haemcare-pro.de
www.haemcare.de



Starke postpartale Blutungen können neben anderen potenziellen Ursachen auch auf eine Blutgerinnungsstörung hinweisen. Der Anspruch von Novo Nordisk ist es, Veränderungen voranzutreiben, um Patienten mit angeborenen/erworbenen Gerinnungsstörungen, Patientinnen mit postpartalen Blutungen und andere schwerwiegende chronische Krankheiten wie Diabetes, Adipositas sowie seltene Stoffwechselerkrankungen die bestmögliche Behandlung zu bieten. Novo Nordisk beschäftigt circa 50.800 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in 80 Ländern und vermarktet seine Produkte in rund 170 Ländern.

Informationen

■ Universitätsklinikum Bonn
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Abteilung für Geburtshilfe und Perinatalmedizin
Oberärztin Dr. med. Bettina Faridi
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie „just in time“

Die Nuklearmedizin nutzt radioaktive Substanzen in Diagnostik und Therapie. Dabei werden Radionuklide (Tracer) in den Körper eingebracht, die eine definierte Halbwertszeit und Pharmakokinetik besitzen. Daraus ergeben sich spezielle Anforderungen an die Logistik und die medizinischen Abläufe.

Nuklearmedizinische Diagnostik

Neben den bildgebenden Verfahren durch Magnetfelder (Magnetresonanztomographie (MRT)), Röntgenstrahlen (Computertomographie (CT), Mammographie) und Schallwellen (Sonographie) nutzt die Nuklearmedizin radioaktive Substanzen zur bildgebenden Diagnostik. Während mit CT, MRT und Sonographie in erster Linie die Anatomie dargestellt wird, wird in der Nuklearmedizin die Funktion bzw. der Stoffwechsel der jeweiligen Körperregion visualisiert. Die häufigsten nuklearmedizinischen Untersuchungen sind Schilddrüsen-, Skelett-, Myokard-, Nierenfunktions- und Lungenszintigraphie sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Dabei wird dem Patienten eine sehr geringe Menge einer radioaktiven Substanz (Radioisotope/Tracer) appliziert. Die Substanz verteilt sich, ohne den Stoffwechsel aufgrund der minimalen Wirkstoffmenge zu beeinflussen¹ und kann dann mit Hilfe von hochempfindlichen Kameras detektiert und gemessen werden. Hierzu werden je nach verwendetem Tracer verschiedene Geräte genutzt (Gammakameras, PET,

Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)).

Die Radioaktivität ermöglicht so quasi eine „live-Übertragung“ des Stoffwechsels bzw. des zu untersuchenden Organs. Die Strahlenexposition ist dabei vergleichbar mit einer Röntgenuntersuchung und liegt je nach Zielregion z. B. für die Nierenszintigraphie zwischen 0,3mSv bis 8mSv für eine PET.

Je nachdem was für eine Substanz eingesetzt wird, können unterschiedliche Stoffwechselprozesse dargestellt werden. Verwendet man ein Knochenmineralsalz, so lagert sich dieses am Knochen an und entsprechend wird der Knochenstoffwechsel dargestellt, beispielsweise um entzündliche Gelenkveränderungen oder Knochenmetastasen zu detektieren. Zur Diagnostik von Harnabflussbehinderungen werden Tracer verwendet, die direkt nach der Injektion wieder über die Nieren ausgeschieden werden. Nutzt man eine Substanz, die sich im Herzmuskel verteilt, lässt sich die Durchblutungssituation des Organs darstellen und eine mögliche kardiologische Erkrankung nachweisen (siehe Abbildung 1).

Eine weitere häufige Untersuchung wird mit einem radioaktiv markierten Zucker durchgeführt. Der markierte Zucker nimmt am Energiestoffwechsel des Körpers teil und so können über einen erhöhten Zuckerstoffwechsel vitale Tumorerkrankungen oder auch Entzündungsherde dargestellt werden (siehe Abbildung 2).

¹ Um die Verdünnungsverhältnisse im mmol-Bereich zu illustrieren, bieten sich Bilder an: 1kg Zucker im Bodensee verteilt, entspricht in etwa den Verdünnungen wie sie in der Nuklearmedizin verwendet werden.



Prof. Dr. med. Dr. rer. medic.
Lutz S. Freudenberg

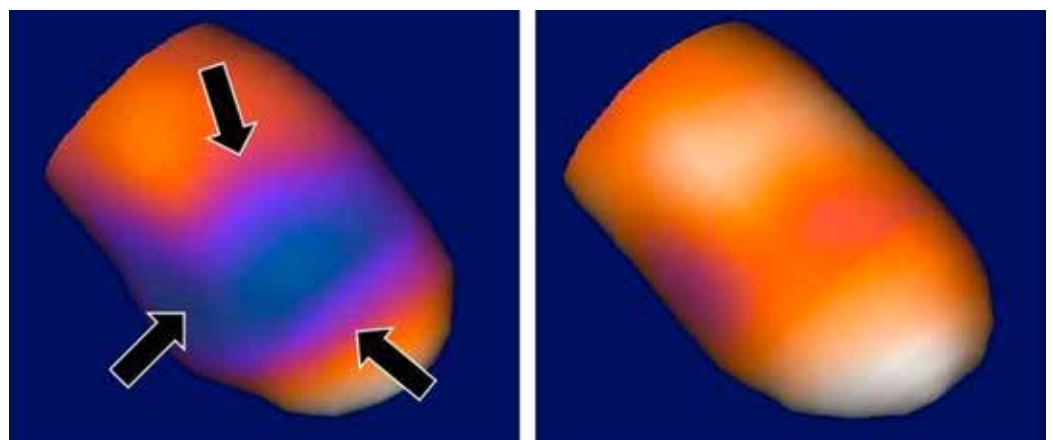


Abb. 1: Myokard-SPECT einer 57-jährigen Patientin. Das linke Bild zeigt die Durchblutung des Herzens unter Stressbedingungen, das rechte unter Ruhebedingungen. Gut zu erkennen: Die Vorderwand des Herzens wird unter Stress weniger intensiv durchblutet (lila Areal, markiert mit schwarzen Pfeilen) als unter Ruhebedingungen. Dieses Bild weist auf eine signifikante koronare Herzkrankheit hin.

Gemeinsam ist allen nuklearmedizinischen Untersuchungen, dass die Aufnahmen den Stoffwechsel abbilden. Diese Veränderungen können, müssen aber nicht mit der anatomischen Bildgebung (z. B. CT) übereinstimmen. Das bedeutet, die Informationen sind oft synergistisch, daher werden die Methoden auch häufig diagnostisch nebeneinander eingesetzt.

Nuklearmedizinische Therapie

In der nuklearmedizinischen therapeutischen Anwendung werden Radiopharmaka mit Beta- oder seltener Alphastrahlung eingesetzt. Radiotherapeutika verfügen über eine andere Strahlenqualität als radioaktive Diagnostika, denn es werden Substanzen genutzt, die eine geringe Eindringtiefe aber eine hohe Energie haben. Durch diese besonderen Eigenschaften erfolgt die gewünschte therapeutische Bestrahlung nur am definierten Zielort, während das umgebende Gewebe geschont wird und keine oder nur eine sehr geringe Strahlenexposition erfährt. Diese nuklearmedizinische Behandlung wird bevorzugt bei Schilddrüsenerkrankungen (Radiojodtherapie), beim Prostatakarzinom und weiteren Tumorerkrankungen (Radiopeptidtherapie) eingesetzt, kann dem Patienten aber auch als gut etablierte und effektive Therapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (Radiosynoviorthese (RSO)) angeboten werden.

Abbildung 3 zeigt in einem Überlagerungsbild die Verteilung des bei der RSO verwendeten β -Strahlers im Gelenk einer Rheuma-Patientin. Die entzündete Gelenkschleimhaut wird nach der therapeutischen Bestrahlung abgebaut und durch eine neue sogenannte „Neosynovia“ ersetzt.

Die RSO führt in ca. 70 % der Fälle zu einer langanhaltenden signifikanten Reduktion der Schmerzsymptomatik.

Produktion und Umgang mit Radiopharmaka

Radioaktiver Zerfall als kritischer Zeitfaktor

Alle in der Nuklearmedizin verwendeten Radionuklide haben die Gemeinsamkeit einer relativ kurzen Halbwertszeit. In der Diagnostik liegt diese bei den am häufigsten verwendeten Nukliden zwischen knapp 2 Stunden für ^{18}F und 6 Stunden für $^{99\text{m}}\text{Tc}$, bei den therapeutischen Nukliden etwas höher mit Halbwertszeiten zwischen 64 Stunden für ^{90}Y bis hin zu 8 Tagen für ^{131}I und 9,3 Tagen für ^{169}Er .

Herstellung und Transport der in der Nuklearmedizin verwendeten Radiopharmaka sind von einer bestimmten Logistik abhängig, da die Anlieferung der radioaktiven Substanzen aufgrund des schnellen Zerfalls in engen definierten Zeitfenstern erfolgen muss. Vergehen von der Herstellung bis zur Verwendung im Patienten zwei Halbwertszeiten sind nur noch 25 % der ursprünglichen Aktivität vorhanden, nach fünf Halbwertszeiten nur noch ca. 3 %. In der konventionellen Nuklearmedizin mit Gammakameras und SPECT wird dieses Problem gelöst, indem die eigentliche Präparation des verwendeten Tracers vor Ort in den lokalen sogenannten Heißlaboren stattfindet. Man macht sich hier zunutze, dass in >95 % der Untersuchungen der klinischen Routine Tracer verwendet werden, die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ als radioaktive Komponente enthalten. Dieses $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kann über Molybdän-Generatoren direkt in den nuklearmedizinischen Einrichtungen für die Patientenversorgung gewonnen werden. Die Molybdän-Generatoren enthalten mit ^{99}Mo eine Substanz, die zu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zerfällt – und das mit einer Halbwertszeit des ^{99}Mo von 66 Stunden. Das bedeutet, dass mit einem Generator das Tochternuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in einem sogenannten „Elutionsprozess“ über mehrere Tage für die Patientenversorgung vor Ort gewonnen werden kann.

Infolge wird das verwendete Zielmolekül mit dem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ unter definierten Bedingungen markiert. Nach einer entsprechenden Qualitätskontrolle, in der die adäquate Verbindung der beiden Substanzen doku-

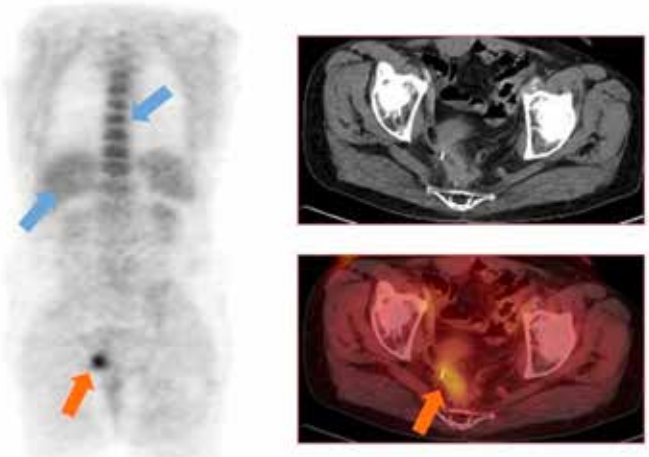


Abb. 2: Darstellung des Zuckerstoffwechsels in einem 76-jährigen Patienten mit einem wiederkehrenden Enddarmtumor, der im CT nicht von Narbengewebe unterschieden werden kann. Der Tumor stellt sich mit erhöhtem Metabolismus dar (orangefarbener Pfeil). Der „normale“ Zuckerstoffwechsel beispielsweise in Leber und Knochenmark (blaue Pfeile) ist deutlich zu erkennen.

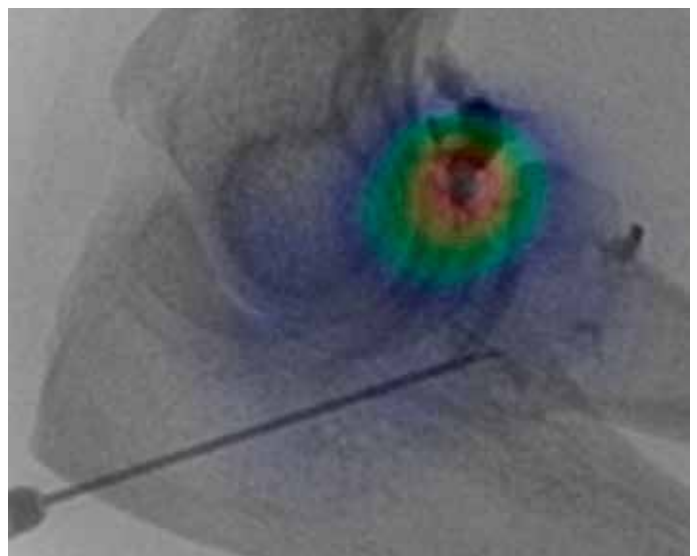


Abb. 3: Überlagerungsbild aus Röntgendurchleuchtung und Verteilungsszintigramm nach RSO bei einer 40-jährigen Patientin mit einer rheumatoïden Arthritis. Das Bild zeigt die korrekte Lage der verwendeten Nadel und die farblich dargestellte Verteilung der radioaktiven Substanz im Gelenk.

mentiert wurde, kann der Wirkstoff am Patienten eingesetzt werden. Diese Direktversorgung „just-in-time“, ermöglicht eine große Flexibilität, so dass letztlich alle $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Untersuchungen mit sehr kurzer Vorbereitungszeit durchgeführt werden können.

Die beschriebenen Molybdän-Generatoren werden in einem aufwendigen Prozess von auf Radiopharmaka spezialisierten Herstellern (z. B. Curium Pharma) produziert.

Der Produktionsprozess besteht aus mehreren Schritten:

- Uran-Beschaffung
- Produktion eines sogenannten Targets mit dem das Uran weiterverarbeitet werden kann
- Verarbeitung des Targets in der Molybdänproduktion
- Bestrahlung des Targets in einem Kernreaktor mit hohem Neutronenfluss bei der aus ^{98}Mo ^{99}Mo hergestellt wird.
- Produktion von Generatoren mit definierten Aktivitätsmengen mit entsprechenden Abschirmungen
- Transport des Generators mit einem entsprechenden Risikomanagement aufgrund der Radioaktivität



Abb. 4: Produktion von Molybdän-Generatoren in einem GMP-Labor mit entsprechenden Strahlenschutzvorrichtungen (Quelle: C. Töllner, Curium Pharma)

Es ist auch ohne detaillierte Fachkenntnis nachvollziehbar, dass ein solcher mehrdimensionaler Produktionsprozess mit zahlreichen potentiellen Risiken einhergehen kann. Sollten aufgrund von Wartungen und/oder Störfällen nicht genügend Reaktoren zur Verfügung stehen, könnte das eine Reduktion oder auch einen kompletten Ausfall der Generatorproduktion bedeuten. Da die weltweite Ressource an Reaktoren, die zur Herstellung von Molybdän-Generatoren erforderlich sind, sehr begrenzt ist und nicht mit allen Ländern in denen es Reaktoren gibt, Kooperationsverträge möglich, erlaubt oder vertretbar sind, kommt es immer wieder zu Engpass-Situationen in denen weniger (medizinisch dringend benötigte) Generatoren geliefert werden können oder die Produktion längerfristig nicht erfolgen kann. Diese Szenarien haben mittelbare Konsequenzen für die Patientenversorgung vor Ort, da ohne ^{99m}Tc der überwiegende Anteil an konventioneller nuklearmedizinischer Diagnostik nicht durchgeführt werden kann.

Ähnliches gilt für die Herstellungsprozesse von anderen Radiopharmaka. Auch diese sind aufwendig und unterliegen – wie bei der pharmazeutischen Herstellung vorgeschrieben – strengen Qualitätskontrollen. Kommt es hier (wie bei jeder Qualitätskontrolle denkbar) zu Auffälligkeiten, so müssen die entsprechenden Substanzen überprüft werden. In einem solchen Fall kann es dazu kommen, dass Lieferungen ausfallen. Anders als bei nicht-radioaktiven Arzneimitteln, bei denen eine Vorratshaltung möglich ist und entsprechende Ausfälle aus Lagerbeständen kompensiert werden können, ist das bei der Verwendung von radioaktiven Substanzen aufgrund des schnellen Zerfalls nicht möglich. Die üblichen im Hintergrund ablaufenden Qualitätsmaßnahmen haben auch in die-

sem Zusammenhang einen direkten Einfluss auf die Patientenversorgung, indem Therapien ausfallen oder verschoben werden müssen. Ergänzend zu den auf Radiopharmazie spezialisierten Firmen, werden auch in universitären Strukturen eigene radiopharmazeutische Labore betrieben, die unter ähnlichen Rahmenbedingungen mit identischen Herausforderungen arbeiten müssen.

Strahlenschutz als Qualitätsmerkmal

Der Strahlenschutz ist ein relevantes Qualitäts- und Sicherheitsmerkmal in der Nuklearmedizin. Der Strahlenschutz betrifft zum einen die sichere Herstellung und den sicheren Transport, aber auch den korrekten Umgang vor Ort und die Anwendung am Patienten.

In Deutschland werden auf Antrag über die jeweiligen Bezirksregierungen Umgangsgenehmigungen an nuklearmedizinische Einrichtungen vergeben. In den rechtlichen Vorgaben ist klar definiert, was unter welchen Bedingungen wie zu erfolgen hat, welche Strahlenschutzmaßnahmen erforderlich sind, und wer mit den radioaktiven Substanzen nach strengen Richtlinien umgehen darf. Diese Vorgaben werden durch regelmäßige (teils unangekündigte) Begehungen überprüft. Ohne eine Umgangsgenehmigung ist es auch nicht möglich, radioaktive Substanzen zu beziehen und sowohl der Bezug als auch die Abgabe von radioaktiven Substanzen muss der Behörde monatlich gemeldet werden. Ähnliches gilt für die radiopharmazeutischen Firmen, die nur mit entsprechenden Genehmigungen produzieren und liefern dürfen.

Neben diesen strukturellen Rahmenbedingungen liegt der Strahlenschutz in der nuklearmedizinischen Einrichtung in der Verantwortung der Fachärzte mit entsprechender Expertise.

Dem Nuklearmediziner obliegt die Überwachung der Abläufe und Vorgaben und bei der konkreten Untersuchung die Verantwortung für den Patienten. Das bedeutet, es muss die rechtfertigende Indikation für die Untersuchung gestellt werden – also die Frage beantwortet werden, ob der Einsatz von ionisierender Strahlung medizinisch sinnvoll und angemessen ist. Hiermit verbunden ist die Verantwortung zur entsprechenden Aufklärung der Patienten und der korrekten Durchführung der Untersuchung bzw. der Therapie.

Fazit

Der Einsatz von radioaktiven Substanzen ermöglicht eine funktionelle molekulare Diagnostik und zielgerichtete Therapie vielerlei Erkrankungen und ist seit Jahrzehnten breit in die medizinische Versorgung integriert.

Die kurzen Halbwertszeiten der verwendeten radioaktiven Substanzen bedingen einige logistische Herausforderungen, die in seltenen Fällen auch Einfluss auf die klinische Versorgung nehmen können.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dr. rer. medic. Lutz S. Freudenberg, MA, MBA, MSc
Facharzt für Nuklearmedizin
Ärztliches Qualitätsmanagement
ZRN Rheinland und ZRN MVZ GmbH
Überseite 88
41352 Korschenbroich
www.zrn-info.de

■ Weitere Informationen:
www.curiumpharma.com/de

Hausstaubmilbenallergie: Symptomatik, Diagnostik, Therapie

Hausstaubmilbenallergene sind weltweit verbreitete Auslöser für allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma. Weiterhin können Hausstaubmilben zu einer Verschlechterung einer atopischen Dermatitis (Neurodermitis) führen und für anaphylaktische Reaktionen durch Milbenallergene in Lebensmitteln verantwortlich sein.

Zusammenfassung

Klinisch leiden betroffene Patienten unter einer vermehrten Ausscheidung von Nasensekret, Niesreiz, Entzündungen im Bereich der Augenbindehäute und besonders unter behinderter Nasenatmung, die mit Einschränkungen im Riech- und Geschmacksvermögen verbunden sein kann. Milbenallergiker entwickeln ein allergisches Asthma deutlich häufiger als Pollenallergiker.

Die Symptomatik ist im Herbst und im Winter (während der Heizperiode) besonders ausgeprägt; die durch Milbenallergenexposition im Bett verursachte nächtliche nasale Obstruktion führt zu Schlafstörungen, was wiederum die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität betroffener Patienten relevant einschränken kann. Gehäufte Infektionen der Atemwege, die für Asthmaexazerbationen verantwortlich sind, können auch auf eine verminderte Immunabwehr zu-

rückgeführt werden, die durch Hausstaubmilbenallergene verursacht wird.

Eine Hausstaubmilbensensibilisierung kann durch einen Prick-Test und durch den Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper im Serum gestellt werden.

Zur Unterdrückung der Allergiesymptome stehen Antihistaminika und nasale Kortikosteroide zur Verfügung (lokale Kortikosteroide sind insbesondere bei Nasenatmungsbehinderung indiziert). Bei asthmatischen Beschwerden wird entsprechend dem Schweregrad mit bronchienerweiternden Medikamenten zur Symptomlinderung und inhalativen Kortikosteroiden zur Unterdrückung der Entzündung behandelt. Die Erkrankung kann ausschließlich durch eine Allergen-Immuntherapie (AIT) kausal beeinflusst werden.

Einleitung

Hausstaubmilben zählen neben Vorratsmilben zu den Hausmilben. *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* sind weltweit verbreitet. Die etwa 0,1 - 0,5 mm großen Hausstaubmilben zählen zu den Spinnentieren. Sie ernähren sich bevorzugt von Hautschuppen und finden sich deshalb insbesondere in Wohnbereichen. Ideale klimatische Bedingungen finden diese Spinnentiere bei einer Temperatur von 25 - 30° C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von ca. 70 %. Die mittlere Lebensdauer einer Milbe beträgt ca. 4 - 6 Wochen, Weibchen legen in ihrer Lebenszeit ca. 40 - 80 Eier. Milbenallergene finden sich im Milbenkörper und in Milbenkotpartikeln, die in großen Mengen ausgeschieden werden. Mit Beginn der Heizperiode trocknen Kotpartikeln aus und zerfallen in kleine Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 10 µm, die eingeatmet werden können.¹ Milbenallergene finden sich in großen Mengen insbesondere im Bettbereich aber auch in Polstermöbeln, Teppichen und anderen Textilien. Zu einer entscheidenden Allergenbelastung kommt es meistens im Bett; Patienten berichten besonders über nächtliche und morgendliche Beschwerden. Gezeigt werden konnte aber auch, dass eine relevante Exposition mit dem Allergen über Tag stattfindet.² Milbenallergene finden sich nach Aufwirbeln von allergenhaltigem Staub z. B. beim Staubsaugen und Bettenmachen nur über kurze Zeit in der Luft. Aufgrund ihrer schlechten Schwebbeeigenschaften und Schwere sedimentieren sie rasch.^{3,4} Dies erklärt, warum Symp-

tome nicht beim Betreten des Schlafzimmers auftreten, sondern erst im Bett, wenn dort Allergene aufgewirbelt werden.

Diagnostik und klinische Symptomatik

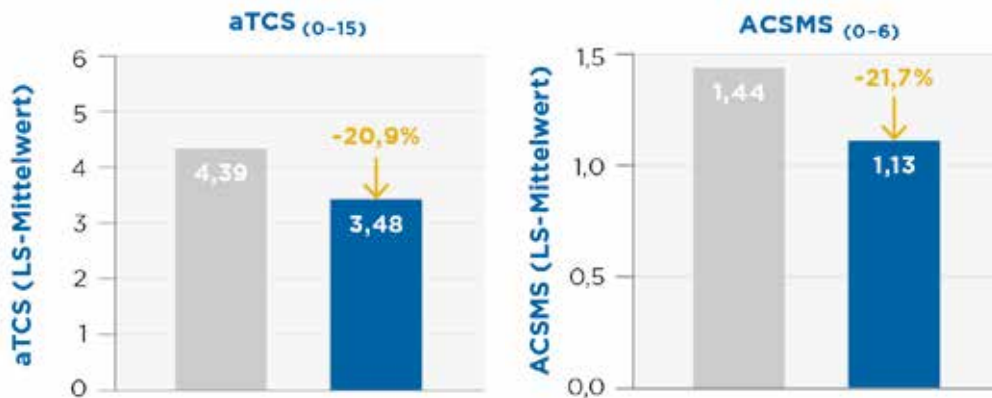
Fast 50 % aller Patienten mit allergischer Rhinitis und bis zu 80 % der Asthmatiker sind gegen Hausstaubmilbenallergene sensibilisiert. Weltweit leiden schätzungsweise bis zu 130 Millionen Menschen unter einer Hausstaubmilbenallergie.^{5,6} Hausstaubmilbenextrakte beinhalten mehr als 30 Milbenallergene, von denen 3 als Majorallergene identifiziert wurden, gegen die damit jeweils mehr als 50 % der Milbenallergiker sensibilisiert sind (Gruppe 1, Gruppe 2 und Gruppe 23 Allergene). Eine Besonderheit des Milbenallergens besteht darin, dass Proteasen enthalten sind, die die Haut- und Schleimhautbarriere schädigen.¹ Aufgrund dieses Barrierschadens können diese Allergene selbst aber auch andere Allergene die Haut- und Schleimhautbarriere leichter durchdringen, eine entzündliche Reaktion fördern und den Sensibilisierungsvorgang in Gang setzen.⁷ Im Verlauf der Sensibilisierung werden spezifische IgE-Antikörper gegen Milbenallergene gebildet, die im Blut nachgewiesen werden können. Diese Antikörper binden an speziellen Rezeptoren auf der Oberfläche von Effektorzellen wie beispielsweise Mastzellen. Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen und Überbrückung mehrerer IgE-Moleküle auf der Zelloberfläche durch das Allergen kommt es zur Freisetzung von Mediatoren wie Histamin und Leukotrienen und damit zu den typischen klinischen Symptomen wie Naselaufen,



Prof. Dr. med. Randolph Brehler

Verbesserung der Symptom-Medikations-Scores

■ Placebo n=434 ■ HSM-Extrakte 300 IR n=384



In der zulassungsrelevanten, randomisierten, placebokontrollierten globalen Phase III Studie mit 1.607 HSM-AR-Patienten, darunter 1.264 Erwachsene und 343 Jugendliche ab 12 Jahren, in 231 Zentren weltweit (Europa, USA, Kanada, Israel, Russland) wurden sowohl der primäre als auch alle sekundären Endpunkte erreicht.⁶

behinderte Nasenatmung, Konjunktivitis und gegebenenfalls Asthma. Längerfristig kommt es zu einer eosinophilen Entzündung, die insbesondere an der Lunge für Asthma bedeutend ist. Grund für die Vorstellung beim Arzt ist für viele Patienten die nächtliche Nasenatmungsbehinderung, die Schlafstörung und Einschränkungen in der Lebensqualität verursacht.^{8,9} Differentialdiagnostisch muss auch an andere Ursachen für eine Nasenatmungsbehinderung gedacht werden (wie z. B. Nasensehewandverkrümmung und Nasenpolypen). Im Rahmen der diagnostischen Abklärung kann die Sensibilisierung durch einen Prick-Test gesichert werden, bei dem Allergene auf die Haut des Unterarms aufgebracht werden. Nach Einbringen des Allergens in die Haut bildet sich innerhalb von 20 Minuten eine typische Quaddel. Insbesondere bei Nachweis von Sensibilisierungen gegen andere ganzjährige Allergene wie Haustiere und Schimmelpilze kann allein durch die anamnestischen Angaben des Patienten das für Allergiesymptome verantwortliche Allergen nicht mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden. In solchen Fällen kann durch eine Provokation der Nachweis der Symptomauslösung durch ein Allergen bewiesen werden¹.

Hausstaubmilbenallergene reduzieren bei Asthmatikern die antivirale und antibakterielle Abwehr, was eine erhöhte Infektanfälligkeit von Milbenallergikern erklärt. Infekte wiederum führen zu Asthmaexazerbationen.¹⁰ Häufig ist es für Betroffene nicht einfach zwischen einer Hausstaubmilbenallergie und wiederkehrenden Infekten der Atemwege zu unterscheiden. Bei anhaltenden Beschwerden insbesondere im Herbst und Winter sollte eine adäquate allergologische Untersuchung erfolgen.

Bei Patienten mit Neurodermitis kann die Exposition mit Milbenallergenen zu einer Verschlechterung des Ekzems führen. Die Auslösung oder zumindest Verschlechterung einer bestehenden Neurodermitis durch den Hautkontakt mit Hausstaubmilbenallergenen ist durch Hauttests mit Hausstaubmilbenextrakten belegt worden.¹¹ Auch Nahrungsmittel können mit Hausstaubmilben kontaminiert sein und nach Verzehr von Produkten aus kontaminiertem Getreide/Mehl zu allergischen Reaktionen führen.¹² Milbenallergiker können durch Kreuzreaktion auch auf Krustentiere (z. B. Garnele) und Weichtiere (z. B. Schnecken) allergisch reagieren. Verantwortlich ist insbesondere das Allergen Tropomyosin, das in sehr ähnlicher Form in Hausstaubmilben, Krustentieren und Weichtiere enthalten ist.^{13,14}

Therapieoptionen

Allergenkarenz

Zur Behandlung von Allergien, auch der Hausstaubmilbenallergie, wird an erster Stelle die Allergenkarenz empfohlen. Die Exposition gegen-

über Hausstaubmilbenallergenen lässt sich durch die Verwendung von milbendichten Bettüberzügen (Encasings) insbesondere für die Matratze aber auch für Oberbett und Kopfkissen reduzieren. Da neue Matratzen innerhalb von wenigen Monaten von Hausstaubmilben besiedelt werden, müssen auch diese gegebenenfalls mit milbendichten Bezügen versehen werden. Polstermöbel mit Lederbezug sind zu bevorzugen. Für das Staubsaugen werden Geräte mit Filtern empfohlen, die Milbenallergene zurückhalten. Die Auswahl von Fußbodenbelägen muss sich an Reinigungsgewohn-

heiten orientieren: Glatte Böden müssen regelmäßig gereinigt werden; Staub, in dem sich Milbenallergene befinden, wird von glatten Böden leichter aufgewirbelt als von Teppichen/Teppichböden. Empfehlungen finden sich im Internet auch unter <https://www.allergieinformationsdienst.de/krankheitsbilder/hausstaubmilbenallergie/therapie.html>.

Bedarfsmedikation

Abschwellende Nasensprays lindern die behinderte Nasenatmung nur kurzfristig. Wegen rasch einsetzender Gewöhnung sollen diese Medikamente nicht länger als eine Woche zur Anwendung kommen. Zur Unterdrückung der Allergiesymptome werden Antihistaminika als Tabletten, Nasenspray und Augentropfen eingesetzt. Diese Medikamente blockieren die Wirkung von Histamin. Kortisonhaltiges Nasenspray wirkt besser auf die Nasenatmungsbehinderung; das lokal wirksame Medikament unterdrückt die allergische Entzündung. Kortikosteroide können bei Augensymptomen auch als Augentropfen Anwendung finden. Bei Lungenbeschwerden muss festgestellt werden, ob ein manifestes Asthma vorliegt. Zur Therapie werden insbesondere inhalative Steroide in Kombination mit schnell- und gleichzeitig langwirkenden Betamimetika eingesetzt. Entsprechend der aktuellen Empfehlungen können Medikamente, die beide Komponenten enthalten bei Bedarf inhaliert werden; bei zunehmendem Schweregrad müssen diese Medikamente kontinuierlich angewendet werden.¹⁵ Bei schwerem, therapieresistentem Asthma kommen Biologika in Betracht, mit denen auch ein schweres Asthma oft gut kontrolliert werden kann.

Sublinguale Immuntherapie

Die derzeit einzige Therapiemöglichkeit, mit der ein dauerhafter Effekt erreicht werden kann, ist die Allergen-Immuntherapie (AIT), die auch als allergenspezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung bezeichnet wird. Dabei werden Allergene subkutan als Spritze oder auch sublingual in Tablettenform mit dem Ziel verabreicht, eine dauerhafte Toleranz (in diesem Fall gegen Hausstaubmilbenallergene) zu induzieren. Laut der aktuellen Deutschen Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie¹⁶ soll bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis, die eindeutig auf einer klinisch relevanten Hausstaubmilbensensibilisierung beruht, eine subkutane oder eine sublinguale Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakt (HDM) durchgeführt werden. Bei HDM-assoziiertem Asthma kann eine Allergen-Immuntherapie erfolgen. Voraussetzung hierfür ist eine zumindest partielle Asthmakontrolle, unabhängig vom Therapieniveau. Zur Allergen-Immuntherapie sollen Präparate verwendet werden, deren Wirksamkeit und Sicherheit in Studien überprüft wurde.

Die Wirkung der Allergen-Immuntherapie setzt in der Regel innerhalb von wenigen Monaten ein. Die Wirksamkeit ist abhängig von der Allergenmenge; idealerweise sollten Extrakte, die zur Behandlung verwendet werden eine optimale Allergendosis enthalten. Das bedeutet, dass auch die weitere Steigerung der Allergendosis nicht zu einer Steigerung der Wirksamkeit führt, was in Phase-2-Studien nachgewiesen wird. Therapieextrakte müssen alle relevanten Allergene enthalten. Manche Allergene sind im Ausgangsmaterial, das für die Herstellung des Allergenextrakts verwendet wird, nur in geringen Mengen enthalten und sind zudem schlecht löslich. Dies gilt insbesondere für eines der Hauptallergene der Hausstaubmilben (Der p 23), gegen das insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Allergie und allergischem Asthma sensibilisiert sind.¹⁷ Gerade für diese Patienten ist es wichtig, dass Therapieextrakte verwendet werden, die dieses Allergen in ausreichender Menge enthalten.

In Deutschland stehen aktuell zwei Hausstaubmilbentabletten zur sublingualen Immuntherapie zur Verfügung, deren Wirksamkeit in großen Studien belegt wurde. Für beide Präparate konnte gezeigt werden, dass auch relevante Mengen Der p 23 enthalten sind.^{18,19} Für Therapieextrakte zur subkutanen Immuntherapie sind solche Daten nicht publiziert.

Bei der Behandlung von Hausstaubmilbenallergikern konnten nach der Therapie mit Tabletten Allergen-spezifische IgG-Antikörper gegen alle 3 Hausstaubmilbenhauptallergene im Serum nachgewiesen werden, was für eine immunologisch wirksame Konzentration der Allergen-Therapieextrakte spricht.¹⁸ Für das im Juli 2021 zugelassene Präparat konnte außerdem gezeigt werden, dass die Lebensqualität in allen gemessenen Punkten durch die Therapie verbessert wird.²⁰

Da bei einer Allergen-Immuntherapie während der Erhaltungstherapie hohe Allergenmengen verabreicht werden, können insbesondere zu Beginn der Behandlung Nebenwirkungen auftreten. Bei der sublingualen Therapie mit Hausstaubmilbenallergientabletten kommt es innerhalb der ersten Behandlungswochen häufig zu Beschwerden im Bereich

der Mundschleimhaut. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen kann etwa eine Stunde vor der Anwendung ein Antihistaminikum eingenommen werden. Wichtig ist, dass sich die Allergentabletten im Mund vollständig auflösen – das Allergen muss allergenpräsentierende Zellen in der Mundschleimhaut erreichen. Die Kontaktzeit mit der Mundschleimhaut sollte zumindest zwei Minuten betragen. Im Anschluss kann etwas Flüssigkeit getrunken werden, insbesondere um zu verhindern, dass Allergene im Bereich der Speiseröhre zu Nebenwirkungen führen.

Auch wenn die Allergen-Immuntherapie innerhalb von einigen Monaten zu einer signifikanten Symptomverbesserung führt, muss die Behandlung über zumindest 3 Jahre durchgeführt werden, um zu erreichen, dass der erzielte Effekt auch nach Beendigung der Therapie weiter anhält.^{21,22} Sollte es später im Verlauf erneut zu Beschwerden der Hausstaubmilbenallergie kommen, kann die Therapie wiederholt werden.

Fazit

Die Allergie gegen Hausstaubmilbenallergene ist häufig. Betroffene Patienten leiden insbesondere im Herbst und im Winter unter einer behinderten Nasenatmung. Schlafstörungen führen zu verminderter Leistungsfähigkeit. Eine Hausstaubmilbenallergie fördert außerdem die Infektanfälligkeit. Symptomatisch wirkende Medikamente wirken nur solange sie verwendet werden. Derzeit bietet allein die Allergen-Immuntherapie die Chance, betroffene Patienten kausal zu behandeln. Neue Präparate zur sublingualen Immuntherapie wurden in großen, aussagekräftigen Studien auf ihre Wirksamkeit überprüft und sind für die Therapie betroffener Patienten ab einem Alter von 12 Jahren in Deutschland zugelassen. Auch wenn die Wirkung der AIT rasch einsetzt muss die Behandlung über zumindest 3 Jahre durchgeführt werden, um einen anhaltenden Effekt, der auch über die Therapiedauer hinaus anhält, zu erzielen.

Literatur:

- Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(3):312-329. doi:10.1007/s12016-018-8693-0
- Tovey ER, Willenborg CM, Crisafulli DA, Rimmer J, Marks GB. Most personal exposure to house dust mite aeroallergen occurs during the day. *PLoS One.* 2013;8(7):e69900. doi:10.1371/journal.pone.0069900
- de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(6):919-926. doi:10.1016/0091-6749(91)90249-n
- Herwig LM, Helbling A, Pichler WJ, Pichler CE. Hausstaubmilbenallergie: Allergenunabhängige Symptome überwiegen. *Praxis (Bern 1994).* 2004;93(8):267-273. doi:10.1024/0369-8394.93.8.267
- Gregory LG, Lloyd CM. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol.* 2011;32(9):402-411. doi:10.1016/j.it.2011.06.006
- Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E, Thomas WR, et al. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):14. doi:10.1186/s40413-017-0145-4
- Zhang J, Chen J, Newton GK, Perrior TR, Robinson C. Allergen Delivery Inhibitors: A Rationale for Targeting Sentinel Innate Immune Signaling of Group 1 House Dust Mite Allergens through Structure-Based Protease Inhibitor Design. *Mol Pharmacol.* 2018;94(3):1007-1030. doi:10.1124/mol.118.112730
- Demoly P, Matucci A, Rossi O, Vidal C. A year-long, fortnightly, observational survey in three European countries of patients with respiratory allergies induced by house dust mites: Methodology, demographics and clinical characteristics. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):85. doi:10.1186/s12890-016-0246-9
- Meltzer EO, Caballero F, Fromer LM, Krouse JH, Scadding G. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *Int J Gen Med.* 2010;3:69-91. doi:10.2147/ijgm.s8184
- Cerps S, Sverrild A, Ramu S, et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma. *Allergy.* Published online February 11, 2022. doi:10.1111/ALL.15243
- Liu Y, Peng J, Zhou Y, Cui Y. Comparison of atopy patch testing to skin prick testing for diagnosing mite-induced atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:41. doi:10.1186/s13601-017-0178-3
- Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, et al. Oral mite anaphylaxis caused by mite-contaminated okonomiyaki/pancake-mix in Japan: 8 case reports and a review of 28 reported cases. *Allergol Int.* 2014;63(1):51-56. doi:10.2332/allergolint.13-OA-0575
- Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:28-57. doi:10.1016/j.molimm.2018.04.008
- EAAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. https://eaaci-cdn-vod02-prod.azureedge.net/KnowledgeHub/education/books/MAUG_2.pdf.
- GINA Full Report 2021 Front Cover ONLY | Enhanced Reader.
- Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German All. *Allergol Sel.* 2022;6:167-232. doi:10.5414/ALX02331E
- Romero-Sánchez L, Otero A, González-Rivas M, Lojo S, González-Quintela A, Vidal C. Der p 23 sensitisation in patients with house dust mite respiratory allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* Published online July 27, 2022. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.264
- Potapova E, Bordas-Le Floch V, Schleder T, et al. Molecular reactivity profiling upon immunotherapy with a 300 IR sublingual house dust mite tablet reveals marked humoral changes towards major allergens. *Allergy.* Published online April 26, 2022. doi:10.1111/all.15327
- Stranzl T, Ipsen H, Christensen LH, et al. Limited impact of Der p 23 IgE on treatment outcomes in tablet allergy immunotherapy phase III study. *Allergy.* 2021;76(4):1235-1238. doi:10.1111/all.14200
- Demoly P, Corren J, Creticos P, et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):1020-1030.e10. doi:10.1016/j.jaci.2020.07.036
- Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(3):435-443. doi:10.1111/all.12996
- Penagos M, Durham SR. Duration of allergen immunotherapy for inhalant allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(6):594-605. doi:10.1097/ACI.0000000000000585

Informationen

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

■ Weitere Informationen:
Stallergenes GmbH
 Carl-Friedrich-Gauß-Straße 50
 D-47475 Kamp-Lintfort
 www.stallergenesgreer.de

Die angeborene Transthyretin-Amyloidose:

Eine behandelbare Ursache einer Polyneuropathie

Polyneuropathien sind sehr häufige Erkrankungen des peripheren Nervensystems und präsentieren sich hauptsächlich mit Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten. Je nachdem, welche Kriterien man anlegt, findet sich in der Bevölkerung bei über 70-Jährigen bei bis zu jedem 5. Patienten eine Polyneuropathie. Die häufigsten Ursachen sind Diabetes mellitus, bestimmte Medikamente oder übermäßiger Alkoholkonsum. Auch infektiöse, endokrine aber auch genetische Ursachen wie die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) können für eine Polyneuropathie ursächlich verantwortlich sein. Die hATTR-Amyloidose ist eine seltene, progrediente und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch das Amyloidfibrillenprotein Amyloid-Transthyretin (ATTR) verursacht wird. Amyloidfibrillen werden in der Folge einer Mutation im Transthyretin-Gen gebildet. Die hATTR-Amyloidose kann inzwischen gut behandelt werden. Mehrere Medikamente sind zur Therapie dieser seltenen, aber schwerwiegenden Erkrankung zugelassen.

Bei bis zu 25 von 100 Patienten mit einer Polyneuropathie ist diagnostisch keine zugrundeliegende Ursache auszumachen. Gerade bei diesen Patienten dürfen seltene Ursachen nicht übersehen werden. Eine Transthyretin-Amyloidose kann unentdeckt, abseits einer Polyneuropathie, auch an anderen Organen zu schweren Schäden führen.

Die angeborene Transthyretin-Amyloidose ist in Deutschland selten, man schätzt etwa 5 Betroffene auf eine 1 Million Einwohner. In anderen Ländern ist die Erkrankung deutlich häufiger, beispielsweise in Portugal oder in Schweden. Es ist davon auszugehen, dass die Erkrankung oftmals fehl- oder gar nicht diagnostiziert wird.

Die angeborene Form der Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) ist eine genetische Erkrankung, die dominant vererbt wird. Das bedeutet, der Betroffene erkrankt bereits, wenn eines der zwei Allele eine Mutation aufweist. Aufgrund einer Mutation wird das Eiweiß „Transthyretin“ fehlerhaft gebildet, mit der Folge, dass es instabil wird und sich in verschiedenen Organen als sogenanntes „Amyloid“ ablagert. Besonders häufig findet sich solches Amyloid bei der Transthyretin-Amyloidose in den peripheren Nerven und im Herzen. Andere Organe, in denen sich Amyloid ablagern kann, sind zum Beispiel der Magen-Darm-Trakt, die Niere oder das Auge.

Die Erkrankung ist sehr gravierend und unbehandelt führt sie meist innerhalb von 7–11 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome zum Tod.

Neben dieser angeborenen Transthyretin-Amyloidose gibt es noch die sogenannte Wildtypamyloidose oder senile Form der Erkrankung, bei der es – ohne dass ein Gendefekt zugrunde liegt – zu einer Ablagerung von TTR-Amyloid kommt. Diese Patienten entwickeln häufig Herzerkrankungen.

In der Literatur werden verschiedene Mutationen beschrieben, die die Erkrankung hervorrufen

können. Einige Mutationen begünstigen offenbar vor allem neurologische Symptome, während bei anderen Mutationen hauptsächlich kardiale Symptome auftreten.

Da die Erkrankung sehr selten ist, wird sie häufig differentialdiagnostisch nicht bedacht. Bei den meisten betroffenen Patienten wird die Diagnose verspätet gestellt, auch Fehldiagnosen sind nicht selten.

Progrediente Polyneuropathie als Kardinalsymptom der ATTR

Eine sehr häufige und leicht zu erkennende Manifestation der Erkrankung ist eine Polyneuropathie, die rasch voranschreitet und sowohl motorische, sensible als auch autonome Nervenfasern betrifft. Patienten berichten dann über eine zunehmende Muskelschwäche (insbesondere der Fußhebermuskulatur), eine Gangunsicherheit und Mißempfindungen im Bereich der Füße und der Hände. Auch Schmerzen werden beschrieben.

Da das autonome Nervensystem betroffen ist, können auch Symptome wie Diarrhö, Obstipation, Urininkontinenz oder eine erektile Dysfunktion auftreten. Viele Patienten mit einer angeborenen Transthyretin-Amyloidose entwickeln ein (häufig beidseitiges) Karpaltunnelsyndrom, welches sich in Form von Schmerzen im Bereich der ersten drei Finger der Hände, sowie im Verlauf auch durch eine Feinmotorikstörung der Hände bemerkbar macht.

Weiterhin kann es durch Amyloidablagerung in der Herzmuskulatur zu Symptomen einer Herzinsuffizienz kommen. Diese präsentiert sich mit den typischen Symptomen wie Ödeme im Bereich der Knöchel, einer verminderten körperlichen Belastbarkeit mit Luftnot und gegebenenfalls mit Herzrhythmusstörungen. Am Auge führen die Ablagerungen zu einer Glaskörpertrübung (Katarakt).



Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann

Stadium 0	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Keine Symptome	Symptome einer Polyneuropathie sind vorhanden, aber es werden keine Hilfsmittel zum Gehen benötigt.	Fortgeschrittene Erkrankung, bei der zum Gehen Hilfsmittel (z. B. Rollator, Gehstütze) erforderlich sind.	Patienten sind nicht mehr gehfähig und dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen bzw. bettlägerig.

Tabelle 1: Stadien der ATTR

Organ	Symptome	Maßnahmen
Periphere Nerven	Nervenschmerzen, Karpaltunnelsyndrom	Neuropathische Schmerztherapie, ggfs. operative Dekompression des N. medianus
Herz	Insuffizienz, Rhythmusstörungen	Insuffizienztherapie, u.U. Herzschrittmacher
Herz-Kreislauf-System	Ohnmachtsanfälle (Synkopen)	z. B. Kompressionstrümpfe
Magen-Darm-Trakt	Gewichtsverlust, Diarrhoen, Obstipation	Änderung der Kostzufuhr und -zusammensetzung
Harnblase	Urininkontinenz	Z .B. Einmalkatheterisierung
Sexualorgane	Erektile Dysfunktion	Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer

Tabelle 2: Symptomatische Therapien

Obwohl es sich hier um eine genetisch bedingte Erkrankung handelt, können Patienten auch erst in späterem Lebensalter Symptome entwickeln (Typ „late onset“). Der Verdachtsdiagnose sollte insbesondere auch dann nachgegangen werden, wenn andere Familienmitglieder ähnliche Symptome aufweisen oder wenn verwandtschaftliche Beziehungen zu Menschen aus Ländern mit deutlich höherer Prävalenz bestehen.

Diagnostik

Von einer Polyneuropathie betroffene Patienten stellen sich in der Regel erstmalig beim Neurologen vor. Die Polyneuropathie wird dann durch Überprüfen der oben genannten klinischen Symptome bestätigt. In der klinischen Untersuchung fallen typische Zeichen einer Polyneuropathie wie z. B. erloschene Muskeleigenreflexe, ein auffälliger Romberg-Versuch (Untersuchung zur Überprüfung der Standsicherheit) oder auch die Angabe einer Pallhypästhesie (vermindertes Vibrationsempfinden) im Bereich der Fußknöchel auf. Entscheidend für die Diagnose einer Polyneuropathie ist die Elektroneurographie (ENG) und die Elektromyographie (EMG). Bei der Elektroneurographie werden Nerven durch Strom gereizt und deren Leitungsfähigkeit und –geschwindigkeit aufgezeichnet. Mittels der Elektroneurographie kann untersucht werden, welche Faserarten primär betroffen sind (motorische oder sensible Nervenfasern) und ob die Schädigung primär die Myelinscheiden oder die Axone betrifft. Bei der Polyneuropathie im Rahmen der angeborenen Transthyretin-Amyloidose findet man häufig zunächst eine sensible Polyneuropathie, die rasch zu einer sensorischen Polyneuropathie voranschreitet. Die Polyneuropathie ist axonal betont, aber gelegentlich findet sich auch eine Demyelinisierung. Dies ist auch ein Grund, warum die Erkrankung oftmals als chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) fehldiagnostiziert wird.

Das sicherste Verfahren zum Nachweis oder Ausschluss der Verdachtsdiagnose ist eine genetische Testung des TTR-Gens. Diese wird in der Regel von humangenetischen Laboren angeboten. Mit dem Gentest wird überprüft, ob in einem der vier verschiedenen Genabschnitte (Exons) eine pathogene Mutation vorliegt. Eine weitere diagnostische Möglichkeit besteht darin, Amyloid mittels Immunhistologie bzw. Histochemie nachzuweisen. Dafür muss eine Gewebsbiopsie durchgeführt werden. In einem zweiten Schritt wird das Gewebe dann aufgearbeitet und das Amyloid aufgrund seines charakteristischen Leuchtens (Kongorotfärbung) mit einem Polarisationsmikroskop nachgewiesen. Dieses Verfahren ist aber weniger sensitiv. Häufig lässt sich in Biopsien kein Amyloid nachweisen, ohne dass eine solche Konstellation die Erkrankung ausschließt.

Demzufolge sollte bei allen Verdachtsfällen ein Gentest erfolgen. Zur Einleitung einer spezifischen Therapie ist es in Deutschland auch nicht zwingend notwendig, Amyloid in Gewebe nachzuweisen – ein Gentest mit Nachweis der entsprechenden Mutation gilt als der zuverlässigste diagnostische Marker.

Stadieneinteilung der Polyneuropathie bei angeborener Transthyretin-Amyloidose

Die Erkrankung wird nach Coutinho je nach Schweregrad in vier Stadien eingeteilt (Tab. 1). Diese Stadieneinteilung ist von großer therapeutischer Relevanz, da nicht alle Medikamente für alle Stadien der Erkrankung zugelassen sind. Anlageträger, die keine Krankheitssymptome zeigen, haben das Stadium 0. Sobald Symptome einer Polyneuropathie vorhanden sind, befindet sich der Patient im Stadium 1. Wenn die Erkrankung fortschreitet und Gehhilfen notwendig sind, wird das Stadium 2 der Erkrankung erreicht. Patienten, die nicht mehr gehfähig sind, befinden sich im Stadium 3 der Erkrankung.

Therapie der angeborenen Transthyretin-Amyloidose

Grundsätzlich wird bei der Therapie der angeborenen Transthyretin-Amyloidose zwischen kausalen und symptomatischen Behandlungsoptionen unterschieden.

Kausale Therapien

Die angeborene Transthyretin-Amyloidose ist erst seit einigen Jahren medikamentös behandelbar. Bis zur Zulassung der ersten wirksamen Medikamente, war die Standardtherapie dieser Erkrankung eine Lebertransplantation. Da das mutierte Transthyretin in der Leber synthetisiert wird, stand die Entfernung des Organs als einzige Behandlungsoption zur Verfügung.

Mittlerweile sind unterschiedliche Medikamente für die Erkrankung zugelassen, die aber nur bei symptomatischen Patienten angewendet werden können. Für asymptomatische Anlageträger sind diese Therapien nicht indiziert.

Das erste in Deutschland verfügbare Medikament war Tafamidis. Hierbei handelt es sich um eine Tablette, die einmal täglich eingenommen werden muss. Der Wirkstoff bindet an das Transthyretinmolekül. Hierdurch wird die Struktur des fehlerhaften Eiweißes stabilisiert, so dass eine Amyloidbildung verzögert wird. Nebenwirkungen, die gelegentlich berichtet werden, sind Harnwegs- und Vaginalinfektionen, Durchfall oder Oberbauchbeschwerden. Dieses Medikament ist nur für Patienten zugelassen, die sich im Stadium 1 der Erkrankung befinden.

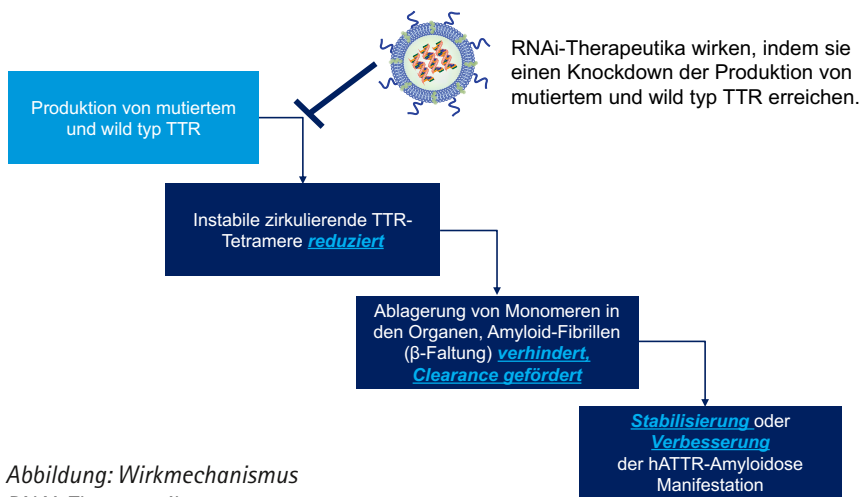


Abbildung: Wirkmechanismus RNAi-Therapeutika

kung befinden. Seit 2020 ist das Medikament (in etwas anderer Dosierung) auch bei Kardiomyopathien, die durch eine nicht-angeborene Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose hervorgerufen werden, zugelassen.

Neuere Medikamente zielen darauf ab, das mutierte Gen quasi stillzulegen. 2018 brachte das Unternehmen Alnylam mit Patisiran das erste RNAi-Therapeutikum auf den deutschen Markt. Das Medikament wirkt kausal und führt dazu, dass kein Transthyretin mehr im Körper gebildet wird und somit auch kein Amyloid entstehen kann (Wirkmechanismus siehe Abbildung).

Im Zellkern findet sich die Erbinformation in Form einer Nukleinsäure der DNA. Damit hieraus ein Eiweiß synthetisiert werden kann, wird eine komplementäre Kopie, die „Messenger RNA“ (mRNA) gebildet, die für die Synthese des Eiweißes in der Leberzelle notwendig ist. RNAi-Medikamente binden zielgerichtet an diese Zellen und verhindern ein Ablesen und die nachfolgende Bildung des pathogenen Eiweißes. Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der angeborenen Transthyretin-Amyloidose im Stadium 1 und 2. Das Medikament muss in regelmäßigen Abständen (alle 3 Wochen) über die Vene verabreicht werden. Nebenwirkungen, die auftreten können, sind Infekte der oberen Atemwege oder auch Infusions-bedingte Reaktionen, denen im Vorfeld medikamentös begegnet werden kann.

Seit einigen Wochen ist auch das Medikament Vutrisiran zur Behandlung der angeborenen Transthyretin-Amyloidose zugelassen. Die EU-Zulassung beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie HELIOS-A. Bei etwa der Hälfte der Patienten war ein Aufhalten oder eine Umkehr der Polyneuropathie-Manifestationen festzustellen.

Der Wirkmechanismus ist der gleiche wie bei Patisiran. Vutrisiran muss alle drei Monate subkutan verabreicht werden. Während Patisiran alle 3 Wo-

chen intravenös appliziert wird, ist Vutrisiran alle 3 Monate subkutan anzuwenden.

Inotersen ist ebenfalls seit 2018 in Deutschland zugelassen. Hierbei handelt es sich um ein sogenanntes Antisense-Oligonukleotid. Dieses bindet ebenfalls an mRNA, die die Information für Transthyretin enthält. Durch Bindung an die Nukleinsäure wird ein Enzym auf den Plan gerufen, welches den Komplex noch im Zellkern zerstört. Auch dieses Therapieprinzip führt dazu, dass kein Transthyretin mehr gebildet wird. Auch Inotersen ist im Stadium 1 oder 2 der Erkrankung indiziert.

Potentielle Nebenwirkungen sind neben Übelkeit und Erbrechen ein Abfall der Blutplättchen (Thrombozyten) sowie Entzündungen der Nieren. Aufgrund der Nebenwirkungen müssen die entsprechenden Blutwerte sorgfältig überwacht werden. Bei allen genannten Wirkstoffen wird eine ergänzende Therapie mit Vitamin A empfohlen.

Symptomatische Therapien

Es darf nicht vergessen werden, dass es sich bei der hATTR-Amyloidose um eine Systemerkrankung handelt und neben einer Polyneuropathie auch andere Organe betroffen sein können. Symptomatische Therapien können im Einzelfall sinnvoll und notwendig sein (Tab. 2).

Bei neuropathischen Schmerzen wird eine begleitende symptomatische Schmerztherapie empfohlen, beispielsweise mit den Medikamenten Gabapentin oder Pregabalin. Besteht ein Karpatunnelsyndrom, sollte die Möglichkeit einer operativen Dekompression erwogen werden. Insbesondere das Herz sollte regelmäßig von einem Kardiologen überprüft werden. Nicht selten finden sich Herzrhythmusstörungen oder auch eine Kardiomyopathie, die eine medikamentöse Begleittherapie erforderlich machen. Viele Patienten berichten auch über Gewichtsverlust, Diarrhoen aber auch über Obstipation. Durch Änderung der Kostzufuhr oder auch Nahrungsergänzungsmittel kann versucht werden, diesen Symptomen zu begegnen.

Fazit

Die hereditäre ATTR-Amyloidose ist eine seltene, lebensbedrohliche Multisystemerkrankung und eine relevante Differentialdiagnose einer Polyneuropathie. Häufig wird die Erkrankung fehl- oder gar nicht diagnostiziert. Unbehandelt kommt es zu einer deutlichen Krankheitsprogression. Durch einen Gentest kann die Erkrankung sicher nachgewiesen oder auch ausgeschlossen werden. Mit neuen Medikamenten kann dieser genetisch disponierten und lebensbedrohlichen Erkrankung therapeutisch begegnet werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

Ab Januar 2023: Klinikum Leverkusen
Direktor der Klinik für Neurologie
Am Gesundheitspark 11
51375 Leverkusen
www.klinikum-lev.de/neurologie

■ Weitere Informationen:
Alnylam Germany GmbH
Maximilianstrasse 35a
80539 München
www.alnylam.de

Lebensqualität bei Schilddrüsenerkrankungen

Nahezu alle Erkrankungen der Schilddrüse gehen mit einer reduzierten Lebensqualität einher. Fragebögen zu krankheitsspezifischen Symptomen tragen zu einer verbesserten Diagnostik bei. Etwa 10 % aller von einer Hypothyreose Betroffenen klagen über persistierende Beschwerden (Syndrom T). Die Ursache für diesen Symptomenkomplex ist noch nicht geklärt. In den vergangenen Jahren konnten erhebliche Fortschritte in pathophysiologischer, diagnostischer und therapeutischer Hinsicht erzielt werden.

Einleitung

Etwa 5 % der Einwohner entwickelter Länder sind von einer Hypothyreose betroffen, 10 % von einer Autoimmunthyreopathie, ca. 25 % von Knoten oder Zysten der Schilddrüse. Eine Hyperthyreose tritt bei etwa einem Prozent der Bevölkerung auf. Die meisten Schilddrüsenerkrankungen kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern.

Funktionsstörungen der Schilddrüse sind durch ein breites symptomatisches Spektrum gekennzeichnet. Es reicht von reinen Laborauffälligkeiten ohne jegliche Symptome bis zu akut lebensbedrohlichen Komplikationen wie dem Myxödemkoma oder der thyreotoxischen Krise. Chronische Folgeerkrankungen können alle Organsysteme betreffen. Beispiele umfassen metabolische Fettlebererkrankung (Hypothyreose), Osteoporose (Hypo- und Hyperthyreose), Dyslipoproteinämie (Hypothyreose) und eine pathologische Glukosehomöostase sowie eine Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus (Hypo- und Hyperthyreose). Sowohl bei der Hypo- als auch bei der Hyperthyreose ist die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität signifikant erhöht⁽¹⁾. Dies gilt auch für latente Funktionsstörungen.

Erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten ist die Lebensqualität bei Erkrankungen der Schilddrüse in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses gerückt⁽²⁾. Befördert wurde diese verstärkte Aufmerksamkeit durch die Entwicklung krankheitsspezifischer Fragebögen wie ThyDQoL, ThySRQ, ThyTSQ und ThyPro. Die individuelle Lebensqualität gehört heute ebenso wie die Verbesserung harter somatischer Outcome-Kriterien zu den therapeutischen Zielen der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen⁽³⁾.

Lebensqualität bei therapienaiven Schilddrüsenerkrankungen

Bei unbehandelten Funktionsstörungen und Erkrankungen der Schilddrüse ist die Lebensqualität signifikant reduziert⁽²⁾. Dies gilt für Hypo- und Hyperthyreosen, die endokrine Orbitopathie sowie Struma- und Knotenbildungen.

Typische Beschwerden bei Hypothyreose schließen insbesondere Müdigkeit, Angst, kognitive Ein-

schränkungen, Ödeme, Kälteintoleranz, Störungen am peripheren Nervensystem, muskuloskelettale Schmerzen, Gewichtsprobleme, Einschränkungen des Sexuallebens, kosmetische Probleme, emotionale Labilität, Einschränkungen des üblichen Aktivitätsniveaus und allgemeines Krankheitsgefühl ein. Im Falle einer Hyperthyreose sind die Beschwerden teilweise überlappend und umfassen unter anderem ebenfalls Erschöpfbarkeit, Angst, emotionale Labilität, muskuloskelettale Beschwerden und Gewichtsprobleme, aber auch gesteigerten Appetit, Wärmeintoleranz, Neigung zu Schweißausbrüchen, Palpitationen, Tremor, Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen, Hyperaktivität, Nervosität, Depersonalisationsphänomene und soziale Probleme. Bei zusätzlicher endokriner Orbitopathie kommen noch Behinderungen der Aktivität, kosmetische Probleme und kognitive Einschränkungen hinzu⁽²⁾.

Auch bei euthyreoter Struma und kalten Knoten kann die Lebensqualität reduziert sein. Hier sind insbesondere Globusgefühle, Schluckstörungen, Dyspnoe, gastrointestinale Probleme, Schlafstörungen, muskuloskelettale Beschwerden und kosmetische Beeinträchtigungen häufig⁽²⁾.

Mechanismen bei unbehandelten Funktionsstörungen

Die Pathogenese der Beschwerden bei unbehandelten Hypo- und Hyperthyreosen leitet sich überwiegend direkt von den physiologischen Wirkungen der Hormone ab. Klassische Schilddrüsenhormone (Jodothyronine) sind pleiotrope Mediatoren, die im erwachsenen Organismus profunde Wirkungen am kardiovaskulären System, am Gastrointestinaltrakt, am Muskel- und Fettgewebe, am zentralen und peripheren Nervensystem und am Intermediärstoffwechsel entfalten. Die von der Schilddrüse gebildeten Hormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (Tetraiodthyronin, T4) sind auch in der Schwangerschaft von großer Bedeutung für die Entwicklung des ungeborenen Organismus. Die Mehrzahl der Wirkungen auf die Lebensqualität ist damit gut erklärbar. Auch die mechanischen Probleme bei großer Struma und ein Großteil der Beschwerden bei endokriner Orbitopathie leiten sich gut von der



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



Dr. med. Bojana
Bazika-Gerasch

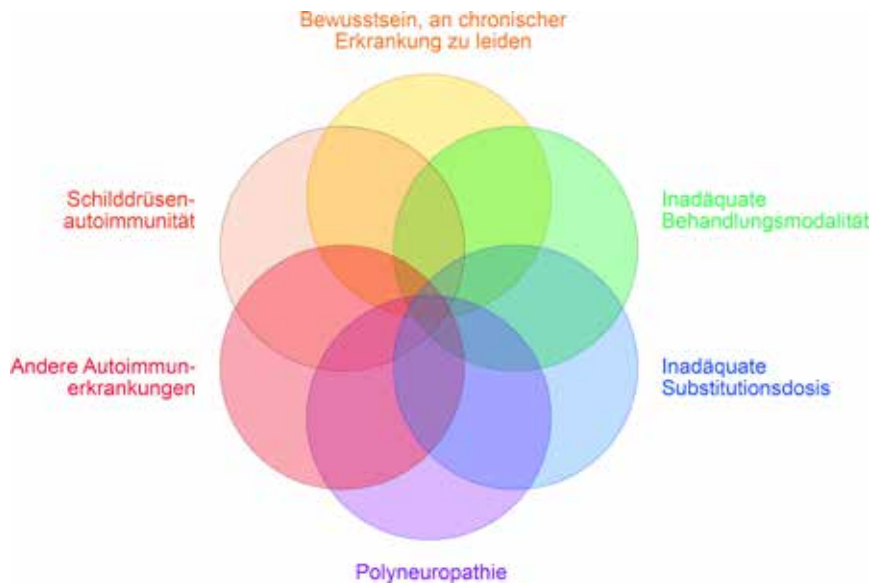


Abb. 1: Mögliche Ursachen des Syndroms T, die einzeln oder, wahrscheinlich häufiger, in Kombination zu dem Symptomenkomplex beitragen.

Grunderkrankung ab. Weniger gut verstanden sind muskuloskeletale Schmerzen und Symptome des peripheren Nervensystems. Diese sind möglicherweise durch eine Polyneuropathie erklärbar. Large- und Small-Fibre-Neuropathien wurden sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperthyreosen beschrieben⁽⁴⁾.

Syndrom T: Reduzierte Lebensqualität bei behandelter Hypothyreose

Die Therapie manifester Funktionsstörungen führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Dies gilt sowohl für die Hormonersatztherapie mit L-Thyroxin bei Hypothyreose als auch für die medikamentöse und operative Therapie der Hyperthyreose bei M. Basedow und Autonomie.

Nicht alle Symptome der Hypothyreose verschwinden mit der Behandlung. Große Studien konnten zeigen, dass trotz suffizienter substitutiver Therapie mit Levothyroxin und normaler TSH-Konzentration die Lebensqualität bei Betroffenen im Mittel reduziert ist. Etwa 10 % aller Patienten mit Hypothyreose sind trotz normaler Hormonkonzentrationen von anhaltenden gesundheitlichen Problemen betroffen⁽⁶⁾. Typische Beschwerden schließen Antriebslosigkeit, Müdigkeit und verstärkte Erschöpfbarkeit (Fatigue), depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen („Brain Fog“), Fibromyalgie-ähnliche muskuloskeletale Schmerzen, Haarausfall (Effluvium), Gewichtsschwankungen und insbesondere -zunahme, Palpitationen und Globusgefühle ein. Nicht selten kommen trotz formal euthyreoter Stoffwechsellage Symptome einer Hypo- oder Hyperthyreose, mitunter sogar gleichzeitig, vor.

Die bei behandelter Hypothyreose häufig geschilderten Residualsymptome ähneln vielfach denen einer myalgischen Encephalomyelitis bzw. eines Chronic Fatigue-Syndroms (ME/CFS), eines Fibromyalgiesyndroms (FMS) oder eines posturalen orthostatischen Tachykardiesyndroms (POTS). Zumindest für die Autoimmunthyreopathie sind auch epidemiologische Überlappungen zur ME/CFS und zum FMS gesichert (obwohl eine unbehandelte Hypothyreose zu den Ausschlusskriterien des Letzteren zählt)⁽⁶⁾.

Die Ursachen dieses „Syndroms T“ sind nicht abschließend geklärt. In den zurückliegenden Jahren konnte die Forschung jedoch erhebliche Fortschritte erzielen, so dass einige plausible pathophysiologische Szenarien beschrieben und mittlerweile teilweise auch in Studien gesichert werden konnten. Hierzu gehören u. a. das Bewusstsein, an einer chronischen Erkrankung zu leiden, eine inadäquate Substitu-

tionsdosis mit L-Thyroxin, eine inadäquate Behandlungsmodalität (Monotherapie mit L-T4 ohne L-T3-Gabe), Folgen der primär die Schilddrüse betreffenden Autoimmunität, andere Autoimmunerkrankungen, die bei Autoimmunthyreopathie gehäuft vorkommen, und eine sensomotorische Polyneuropathie (Abb. 1).

Inadäquate Substitutionsdosis

Die Konzentrationen für TSH und periphere Schilddrüsenhormone haben sehr breite Referenzintervalle. Die intraindividuellen Verteilungen, die diese Hormone in seriellen Untersuchungen bei gesunden Normalpersonen einnehmen, sind jedoch wesentlich schmaler (Abb. 2).

Dieser Unterschied wird damit erklärt, dass die Hormone durch den Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis auf einen individuellen Sollwert (Set Point) einreguliert werden. Die interindividuellen Variationen in Bevölkerungsstudien spiegeln also in

erster Linie die Verteilung der Sollwerte wider, die bei Gesunden insbesondere von genetischen Faktoren abhängen.

Der individuelle Sollwert des Regelkreises wäre eigentlich das logische Therapieziel bei der Behandlung der Hypothyreose. Für die Substitution mit Levothyroxin stellt sich in der Praxis aber die Frage, dass der persönliche Set Point bei Erkrankten in der Regel nicht bekannt ist. Es ist also nur möglich, die Dosis an den breiten interindividuellen Referenzbereichen auszurichten, was für einzelne Personen möglicherweise nicht ideal ist. Ein Teil der Symptome des Syndroms T, insbesondere diejenigen, die zu Funktionsstörungen passen, könnte dadurch erklärt werden.

Inadäquate Behandlungsmodalität

Etwa 30 % aller hypothyreoten Patienten, die Levothyroxin als Monotherapie erhalten, weisen eine Step-Up-Hypodejodierung, gekennzeichnet durch einen reduzierten FT3-FT4-Quotienten oder eine verminderte summative Dejodinasenaktivität (SPINA-GD) auf. In ausgeprägteren Fällen finden sich verminderte FT3- und mitunter auch erhöhte FT4-Konzentrationen.

Bei Gesunden hat T3 zwei Quellen: Konversion in der Peripherie (insbesondere in Leber, Niere, Muskel- und Fettgewebe) aus T4 über Step-Up-Dejodinasen und Produktion in der Schilddrüse. Sowohl in der Peripherie als auch in der Schilddrüse ist die T3-Produktion dynamisch regulierbar. Im Hungerstoffwechsel und bei schwerer Allgemeinerkrankung (zusammengefasst als Typ-1-allostatische Last) wird die T3-Bildung meist herabreguliert, um Energie, Sauerstoff und Reduktionsäquivalente einzusparen, was als Low-T3-Syndrom, Non-Thyroidal-Illness-Syndrom (NTIS), Euthyroid Sick Syndrom oder TACITUS-Syndrom (für Thyroid Allostasis in Critical Illness, Tumours, Uraemia and Starvation) bezeichnet wird.

Auch bei latenter Hypothyreose kann die T3-Produktion in der Schilddrüse hochreguliert werden. Dies wird über eine erhöhte TSH-Konzentration vermittelt, so dass dieser Mechanismus auch als TSH-T3-Shunt oder TSH-T3-Vorsteuerung bezeichnet wird. Dieser kompensatorische Vorgang kann dazu beitragen, dass eine beginnende Hypothyreose lange symptomlos bleibt. Unter Monotherapie mit L-T4 wird die TSH-Konzentration jedoch gesenkt und damit die TSH-T3-Vorsteuerung unterbrochen. In der Folge sinkt die FT3-Konzentration ab, was einen Teil der hypothyreoseähnlichen Symptome erklärt⁽⁷⁾. Darüber hinaus ist die plastische Regulierbarkeit der T3-Bildung teilweise aufgehoben, so dass eine verminderte Stressfähigkeit resultiert.

Schilddrüsenautoimmunität

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse führen zu einem geringgradigen, jedoch dauerhaften Inflammationszustand. Dieser kann zu Symptomen wie Depression, Fatigue oder Kälteintoleranz beitragen. Denkbar ist auch, dass gegen Schilddrüsenparenchym gerichtete Antikörper oder zytotoxische T-Lymphozyten über Kreuzreaktionen extrathyreoidale Gewebe angreifen. Dies könnte etwa Neuropathien oder fibromyalgieähnliche Symptome erklären. Hier besteht allerdings noch erheblicher Forschungsbedarf.

Andere Autoimmunerkrankungen (APS)

Patienten mit Autoimmunthyreopathie leiden gehäuft auch an autoimmun bedingten Erkrankungen anderer, häufig endokriner, Organe. Hierzu zählen insbesondere eine Nebennierenrindeninsuffizienz, ein Diabetes mellitus Typ 1, eine glutensensitive Enteropathie und eine Vitiligo, aber auch andere Autoimmunerkrankungen finden sich vermehrt. Einige charakteristische Konstellationen werden unter dem Terminus „autoimmun bedingtes pluriglanduläres Syndrom“ (APS) zusammengefasst.

Bestimmte Symptome des Syndroms T, insbesondere die häufige Fatigue, können von einem begleitenden Addison-Syndrom oder einer Hypophyseninsuffizienz verursacht werden, die Neuropathie von einem Diabetes mellitus, Depression und neuromuskuläre Symptome von einem Hypoparathyreoidismus.

Neuropathie

Mechanisch vermittelte Mono- und Oligoneuropathien, etwa als Folge eines Hypothyreose-bedingten Karpaltunnelsyndroms bilden sich meist im Laufe von drei Monaten zurück. Polyneuropathien, wie sie bei unbehandelten primären Hypothyreosen beobachtet wurden, können jedoch auch bei behandelter Hypothyreose persistieren. Large- und Small-Fibre-Neuropathien wurden in Studien nachgewiesen⁽⁴⁾. Es ist unklar, ob die Neuropathien von inflammatorischen Effekten im Rahmen der Schilddrüsenautoimmunität oder von Schwankungen der Stoffwechsellage mit hypo- und hyperthyreoten Phasen herrühren, oder ob sie eine persistierende Spätfolge der mittlerweile behandelten Funktionsstörung darstellen.

Andere Mechanismen

Die geschilderten Mechanismen stellen plausible und überwiegend auch häufige Szenarien dar, für die einiges an wissenschaftlicher Evidenz spricht. Weitere pathophysiologische Effekte sind jedoch be-

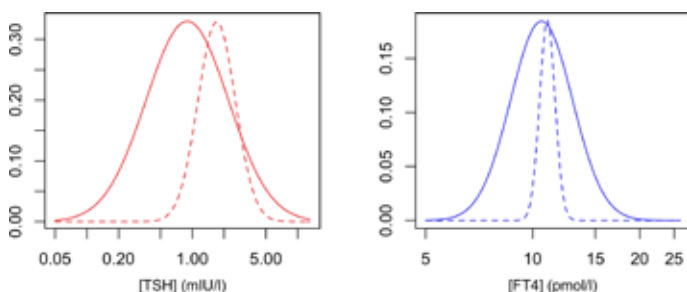


Abb. 2: Inter- und intraindividuelle Verteilungen für TSH und FT4 bei Schilddrüsengesunden. Mit durchgehenden Linien sind die bevölkerungsbasierten interindividuellen Verteilungen aus Querschnittstudien, mit gestrichelten Linien intraindividuelle Verteilungen aus Längsschnittuntersuchungen einzelner Personen gekennzeichnet. Die Lage des intraindividuellen Häufigkeitsmaximums (Modalwert) bildet den Sollwert (Set-Point) der Schilddrüsen-Homöostase ab.

schrieben. Beispielsweise ist auch eine ZNS-Beteiligung möglich, die in seltenen Extremfällen zum Vollbild der Hashimoto-Enzephalopathie (auch als Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis (SREAT) bezeichnet) führen kann. Es handelt sich dabei um eine schwere ZNS-Schädigung, die mit neuropsychiatrischen Symptomen wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen, cerebralen Krampfanfällen, Myoklonien oder fokale-neurologischen Defiziten einhergehen kann. Neben den genannten Symptomen gehören erhöhte TPO-Antikörper im Serum, eine (i. d. R. unter Therapie) euthyreote Stoffwechsellage, fehlende andere erklärende Pathologien und Verbesserung unter Glukokortikoiden zu den Diagnosekriterien.

Auch Mangelzustände an essentiellen Mikronutrienten können eine aggravierende Rolle spielen, was insbesondere für eine mangelnde Versorgung mit Jod, Eisen, Selen und Vitamin D gilt.

Diagnose und Differentialdiagnose

Für die Beurteilung der Lebensqualität stehen validierte Instrumentarien zur Verfügung. Die allgemeine Lebensqualität kann mit wissenschaftlich erarbeiteten Fragebögen erfasst werden.

Von besonderer Bedeutung sind Skalen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität. Ein Beispiel ist der ThyPro-Fragebogen, der 85 Fragen in 14 Dimensionen enthält (Struma, Hypothyreosesymptome, Hyperthyreosesymptome, Augensymptome, Müdigkeit, Kognition, Angst, Depressivität, emotionale Suszeptibilität, soziale Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, sexuelle Aktivität, kosmetische Beschwerden und allgemeine Lebensqualität). Dieser Fragebogen wurde in zahlreichen Studien eingesetzt, bildet auch Therapieeffekte ab und steht in einer validierten deutschsprachigen Version zur Verfügung. Eine Kurzfassung mit nur 39 Fragen (ThyPro-39) liefert ähnliche Ergebnisse wie die Langfassung (ThyPro-85).

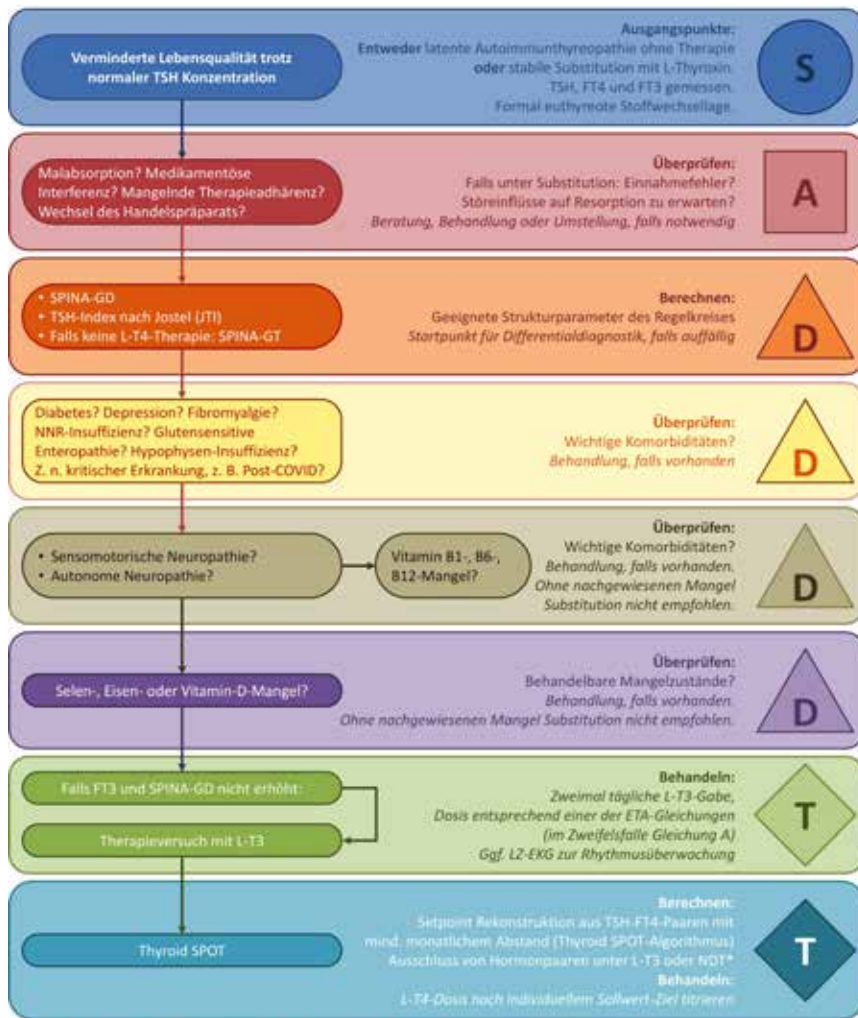
Weitere Fragebögen zur schilddrüsen-spezifischen Lebensqualität sind das Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire (ThyDQoL), das Underactive Thyroid Treatment Satisfaction Questionnaire (ThyTSQ), das Underactive Thyroid Symptom Rating Questionnaire (ThySRQ) und – speziell für die endokrine Orbitopathie – der GO-QoL-Fragebogen.

Auch wenn die reduzierte Lebensqualität bei behandelter Hypothyreose inzwischen durch zahlreiche Studien nachgewiesen ist, sind bislang noch keine diagnostischen Kriterien für das Syndrom T etabliert worden. Es genügt nicht einfach, nur anhaltende Beschwerden bei substituierter Hypothyreose oder Autoimmunthyreopathie zu dokumentieren, da es sowohl phänotypisch als auch epidemiologisch starke Überlappungen zur ME/CFS, zum POTS und zum FMS gibt⁽⁶⁾. Ein Hauptproblem besteht daher in der Differentialdiagnose zu anderen Ursachen des Beschwerdebildes.

Eine vernünftige Operationalisierung sollte neben einer behandelten Hypothyreose oder Autoimmunthyreopathie eine plausible zeitliche Beziehung zwischen Krankheits- (oder Therapie-) und Symptombeginn, eine unauffällige FT4-Konzentration (vorzugsweise als Talspiegel, also im sog. therapeutischen Nadir) und den Ausschluss anderer erklärender Ursachen (infektiöse, toxische, metabolische oder neoplastische Prozesse, vaskuläre oder andere strukturelle Läsionen) fordern. Auch eine Besserung unter therapeutischen Maßnahmen kann als post-hoc-Bestätigung dienen. Es besteht noch erheblicher Forschungsbedarf zur Definition und genauen diagnostischen Abgrenzung des Syndroms T.

Therapeutische Optionen

Naheliegender ist die Therapie manifester Funktionsstörungen der Schilddrüse. Durch die Wiederherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage lässt sich ein Großteil der Symptome verbessern. Dies



Diese Fluss-Schema liefert nur Anhaltspunkte. Stets sind klinische Symptomatik, Gesamtsituation und mögliche Komorbiditäten zu berücksichtigen. Die Therapie einer Schilddrüsenfunktionsstörung sollte immer personalisiert, prädictiv, präventiv und partizipatorisch (P4) erfolgen.

*Abkürzungen: ETA: European Thyroid Association; NDT: Natural Desiccated Thyroid (getrockneter Schilddrüsenextrakt); SPOT: Set Point Optimisation and Targeting

Abb. 3: Bochumer Diagnose- und Therapiealgorithmus für das Syndrom T

Studien konnten keinen Vorteil der Kombinationstherapie erkennen, allerdings waren die Einschlusskriterien undifferenziert und die Dosierungen nach heutigen Erkenntnissen zu hoch. Neuere Studien, die eine zweimal tägliche niedrig dosierte L-T3-Gabe nach den Leitlinien der European Thyroid Association verwenden, haben eine höhere Erfolgsrate⁽¹⁰⁾. Es ist allerdings noch unklar, welche Subgruppe von einer Kombinationstherapie profitiert.

An den Bochumer Universitätskliniken wurde ein Diagnose- und Therapiealgorithmus entwickelt, der versucht, die Erkrankung einzugrenzen und eine personalisierte Behandlungsmodalität auszuwählen (Abb. 3). In der unizentrischen Anwendung hat sich der Therapiealgorithmus (Abb.3) bislang gut bewährt.

Fazit und Perspektiven

Zu Recht erfährt die Lebensqualität bei Schilddrüsenerkrankungen ein zunehmendes wissenschaftliches und öffentliches Interesse.

Neben der gezielten endokrinologischen Behandlung bieten wissenschaftliche Fragebögen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität eine wertvolle Ergänzung in Diagnostik und Therapie.

Nach wie vor ungeklärt ist die Pathophysiologie persistierender Beschwerden bei behandelter Hypothyreose (Syndrom T). Durch eine intensiviertere Forschung konnten hier bereits erhebliche Fortschritte erzielt werden. Die Integration molekularer, systembiologischer und endokriner Methoden verspricht für die nähere Zukunft weitere Resultate, die die Lebensqualität betroffener Patienten insgesamt positiv beeinflussen könnten.

Literatur

- (1) Müller P, Leow MK, Dietrich JW. Minor perturbations of thyroid homeostasis and major cardiovascular endpoints-Physiological mechanisms and clinical evidence. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 942971.
- (2) Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(4): 501-10.
- (3) Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Lessons from Randomised Clinical Trials for Triiodothyronine Treatment of Hypothyroidism: Have They Achieved Their Objectives? *J Thyroid Res* 2018; 2018: 3239197.
- (4) Nebuchennykh M, Loeth S, Mellgren SI. Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism. *Eur J Neurol* 2010; 17(1): 67-72.
- (5) Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(3): 164-74.
- (6) Sotzny F, Blanco J, Capelli E, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2018; 17(6): 601-9.
- (7) Larisch R, Midgley JEM, Dietrich JW, Hoermann R. Symptomatic Relief is Related to Serum Free Triiodothyronine Concentrations during Follow-up in Levothyroxine-Treated Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126(9): 546-52.
- (8) Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Treatment options for subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2021; 185(3): L5-L6.
- (9) Li E, Yen PM, Dietrich JW, Leow MK. Profiling retrospective thyroid function data in complete thyroidectomy patients to investigate the HPT axis set point (PREDICT-IT). *J Endocrinol Invest* 2021; 44(5): 969-77.
- (10) Wiersinga WM, Duntas L, Fadjev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1(2): 55-71.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Johannes W. Dietrich
 Dr. med. Bojana Bazika-Gerasch
 Sektion Diabetologie, Endokrinologie und Stoffwechsel
 Katholisches Klinikum Bochum
 Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
 Gudrunstr. 56
 44791 Bochum
 www.endokrinologie.org

■ Weitere Informationen
 Blog der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
<https://blog.endokrinologie.net>
 www.forum-schilddruese.de

Bekannte und neue Formen der Anwendung von Cannabis-basierten Medikamenten

Die Möglichkeiten der Therapie mit Cannabis-basierten Medikamenten haben sich im Verlaufe der vergangenen Jahre in Deutschland erheblich erweitert. Waren unmittelbar nach Inkrafttreten des Cannabis als Medizin-Gesetzes aus dem Jahr 2017 nur wenige Sorten von Cannabisblüten aus Kanada und den Niederlanden und wenige Cannabinoid-haltige Extrakte verfügbar, so hat sich dieses Bild grundlegend verändert. Heute werden von etwa 20 Anbietern mehr als 200 Produkte zur oralen Einnahme (Tropfen, Kapseln) oder zur Inhalation (Cannabisblüten, Extrakte) zur Abgabe in der Apotheke angeboten. Seit kurzem gibt es auch die Möglichkeit, eine Cannabinoid-haltige Nasenspray-Emulsion, Rektalsuppositorien und Vaginalsuppositorien in der ärztlichen Therapie einzusetzen. Auch die Entwicklung von Fertigarzneimitteln, medizinischen Geräten und digitalen Gesundheitsanwendungen rückt immer mehr in den Fokus.

Cannabinoid in Therapie und Forschung

Die Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) verfügt über unterschiedliche Wirkstoffe. Die stärkste Wirksubstanz ist Tetrahydrocannabinol (THC). Die therapeutische Wirkung THC-haltiger Cannabismedikamente wird mehrheitlich über die Aktivierung spezifischer Cannabinoid-Rezeptoren, die sich in allen Geweben finden, vermittelt. THC ist auch für den cannabistypischen Rausch verantwortlich. Andere, nicht psychedelisch wirkende Cannabinoide, darunter vor allem CBD (Cannabidiol) besitzen pharmakologische Eigenschaften, die zum Teil medizinisch genutzt werden können. Während die große Mehrzahl der bisher mehr als 200 Placebo-kontrollierten klinischen Studien vor allem mit THC-haltigen Medikamenten durchgeführt wurden, so ist seit einigen Jahren ein verstärktes Interesse an CBD-haltigen Medikamenten, die unter anderem bei Epilepsie und schizophrenen Psychosen wirksam sein können, festzustellen. Während zur Behandlung der Epilepsie bereits ein CBD-Medikament arzneimittelrechtlich zugelassen wurde, werden entsprechende Zulassungsstudien für ein CBD-Medikament zur Behandlung der schizophrenen Psychose gegenwärtig durchgeführt [1].

Seit 2017 dürfen Ärzte eine Vielzahl von Cannabisarzneimitteln verschreiben, darunter Cannabisblüten und -extrakte. Für die Verordnung THC-haltiger Arzneimittel schreibt § 13 des Betäubungsmittelgesetzes vor, dass Betäubungsmittel nur dann verschrieben werden dürfen, wenn ihre Anwendung im oder am menschlichen Körper begründet ist. Konkret heißt es dazu im Gesetz: „Sie [die Verschreibung] ist insbesondere dann nicht begründet, wenn der beabsichtigte Zweck auf andere Weise erreicht werden kann“. Eine mögliche Begründung kann ein deutlich günstigeres Risiko-Nutzen-Profil im Vergleich zu einem ebenfalls wirksamen Medikament darstellen, wie etwa Opiate in der Schmerztherapie.

Die Verschreibung von CBD fällt dagegen weder unter das Betäubungsmittelgesetz, noch unter die

Regelungen zur Kostenübernahme (siehe unten). Eine Therapie mit CBD ist daher jederzeit möglich, muss allerdings von den Krankenkassen nicht finanziert werden, wenn es außerhalb der wenigen zugelassenen Indikationen eingesetzt wird.

Welche Medikamente stehen zur Verfügung?

Zu den in Deutschland verfügbaren Cannabis-basierten Medikamenten zählen drei arzneimittelrechtlich zugelassene Medikamente sowie eine Vielzahl von Rezepturarzneimitteln.

Reines THC, das auch mit dem internationalen Freinamen Dronabinol bezeichnet wird, ist in Deutschland seit 1998 verschreibungsfähig. 2011 wurde erstmals ein Cannabis-basiertes Medikament, das Cannabispray Sativex®, arzneimittelrechtlich in Deutschland zugelassen, für die Behandlung Erwachsener mit therapieresistenter Spastik bei Multipler Sklerose. Im Jahr 2017 folgte das synthetische THC-Derivat Canemes®, für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in Folge einer Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung. Der CBD-Extrakt Epidyolex® wurde 2019 in Deutschland zugelassen, gegenwärtig zur Behandlung epileptischer Anfälle bei drei seltenen genetisch bedingten Erkrankungen (Lennox-Gastaut-Syndrom, Dravet-Syndrom und tuberöse Sklerose). Weitere CBD-basierte Fertigarzneimittel zur Behandlung neuropsychiatrischer und psychiatrischer Störungen werden durch Endosane Pharmaceuticals klinisch erprobt.

Allerdings dürfen auch nicht arzneimittelrechtlich zugelassene Cannabisblüten und daraus in der Apotheke hergestellte Extrakte vom Arzt auf einem Betäubungsmittelrezept rezeptiert werden. Derzeit sind etwa 150 Sorten an Cannabisblüten, die über-

Phytocannabinoide

- Hauptwirkstoffe sind THC und CBD
- Vermitteln ihre Wirkung durch Interaktion mit dem Endocannabinoid-System durch:
 - direkte Aktivierung der CB-Rezeptoren
 - indirekte Interaktionen mit dem Endocannabinoid-System

THC

CC1=C(C)C=C(C2=CC(=C(C=C2)O)C=C1)CCCC

analgetisch
antiemetisch
schlaffördernd
appetitregend
muskelrelaxierend

CBD

CC1=C(C)C=C(C2=CC(=C(C=C2)O)C=C1)O

antiinflammatorisch
antipsychotisch
schlaffördernd
anxiolytisch
antikonvulsiv

Abbildung 1



Dr. med. Franjo Grotenhermen



Abbildung 2

wiegend aus dem Ausland importiert werden, und 70 verschiedene Extrakte verfügbar. Neuerdings können aus Cannabisextrakten mit den Rezeptursets der Firma Vayamed in der Apotheke Nasensprays, Vaginalsuppositorien und Rektalsuppositorien hergestellt werden (siehe unten).

Auch in der Entwicklung medizinischer Hilfsmittel und digitaler Gesundheitsapplikationen spielen Extrakte seit Kurzem eine zentrale Rolle. Die Firma Belfry Medical entwickelt einen extraktbasierten Vaporisator, der eine App-gestützte Optimierung der Therapie ermöglichen soll. Bisher sind lediglich zwei Vaporisatoren für die inhalative Einnahme von Cannabisblüten zugelassen.

Was unterscheidet orale Einnahme und Inhalation?

Die Pharmakokinetik unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Einnahmeform (siehe Tabelle). Die inhalative Anwendung, die mittels eines Verdampfers (Vaporisator, Vaporizer) durchgeführt werden sollte, führt zu einem schnelleren Wirkungseintritt, während die orale Einnahme mit einer längeren Dauer der Wirkung verbunden ist. Die Wirkung ist nach beiden Einnahmeformen im Durchschnitt etwa gleich stark. Die geringere Bioverfügbarkeit nach der oralen Aufnahme wird durch die vermehrte Bildung des Metaboliten 11-Hydroxy-THC weitgehend ausgeglichen, denn er weist ein ähnliches pharmakologische Profil wie die Muttersubstanz THC auf.

Welche weiteren Anwendungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung?

Neuerdings stehen neben Cannabismedikamenten zur oralen und inhalativen Anwendung auch weite-

re innovative Applikationsmöglichkeiten zur Verfügung. Das Unternehmen Vayamed hat im Herbst 2022 Cannabis-Rezeptur-Sets auf den Markt gebracht, die es Apothekern ermöglichen, eine Nasenspray-Emulsion, Vaginalzäpfchen und Rektalzäpfchen mit Cannabinoiden herzustellen. Das Nasenspray soll eine im Alltag diskret anwendbare Alternative zur oralen oder inhalativen Darreichung ermöglichen. Die Rektalzäpfchen sollen eine Alternative bieten, wenn die übliche Anwendungen nur erschwert möglich sind, zum Beispiel in der Palliativmedizin. Die Vaginalzäpfchen eröffnen eine Therapie bei weiteren Indikationen, die bisher durch verfügbare Cannabismedikamente nicht oder nur unzureichend behandelt werden konnten. Zwei umfangreiche Anwendungsbeobachtungen bei mehreren Hundert Patientinnen mit CBD-Vaginalzubereitungen (Suppositorien und Cremes) legen eine Wirksamkeit bei Endometriose, PMS, Entzündungen im Vaginalbereich oder einer Atrophie der Schleimhäute nahe [2,3]. Die Rezepturen können sowohl mit THC als auch mit CBD hergestellt werden.

Alle Anwendungsformen der Cannabistherapie teilen die Maxime: „Start low, go slow“. Dies bedeutet, dass die Therapie stets mit einer geringen Dosis begonnen und nachfolgend langsam gesteigert werden sollte, um Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abbildung 2).

Bei welchen Erkrankungen können Cannabinoide von Nutzen sein?

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

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

Nur wenige dieser Indikationen sind allerdings bisher gut erforscht [4,5].

Welche Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten?

Während Cannabis langfristig gut verträglich ist, treten häufig akute Nebenwirkungen auf, die aber im Allgemeinen mild bis moderat sind. Diese betreffen vor allem das zentrale Nervensystem und das Herzkreislaufsystem [6]. Die akuten psychischen Wirkungen werden im Allgemeinen als angenehm entspannend empfunden. Allerdings können in höheren Dosen auch Angstzustände bis hin zur Panik auftreten. Weitere mögliche Nebenwirkun-

Tabelle: Charakteristika der Pharmakokinetik von THC in Abhängigkeit von der Applikation.

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

gen THC-haltiger Medikamente sind Sedierung, Schwindel, eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses und eine Reduzierung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit. Die Stärke von Entzugssymptomen entspricht etwa denen nach Beendigung eines Nikotinkonsums. Die Dauer der Einnahme und die Dosis spielen dabei eine wichtige Rolle.

Akute körperliche Nebenwirkungen von THC sind Tachykardie, arterielle Hypotension, Mundtrockenheit, reduzierter Tränenfluss und Steigerung des Appetits.

Eine besondere Vorsicht ist angezeigt bei schweren Persönlichkeitsstörungen und schizophrenen Psychosen, bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen, Schwangeren und stillenden Müttern, bei schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Suchterkrankungen [6].

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten basieren vor allem auf den pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen, wie beispielsweise die gegenseitige Verstärkung der Schmerzlinderung durch Cannabinoide und Opioide [7].

Welche Voraussetzungen bestehen für eine Kostenübernahme?

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

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

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

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

Der Kostenübernahmeantrag sollte folgende Elemente beinhalten:

- Ausgefüllter Arztfragebogen, der von den Krankenkassen zugeschickt wird.
- Möglichst aussagekräftige Arztbriefe.
- Gegebenenfalls muss noch ein Befundbericht erstellt werden.
- Literaturangaben: Viele Firmen haben für verschiedene Indikationen Literatur zusammengestellt. Man kann im Allgemeinen aber auch auf Bücher und Übersichten verweisen, insbesondere Müller Vahl 2019 [5].

- Ein ausführlicher Bericht des Patienten, in dem er seine gesundheitliche Situation mit und ohne Cannabis-Medikamente beschreibt.

Gegen eine Ablehnung der Kostenübernahme kann Widerspruch eingelegt werden. Parallel zum Widerspruch oder danach kann Klage beim Sozialgericht gegen die Kostenablehnung eingereicht werden. Bei der Kostenübernahme und dem Widerspruch sollten Sie folgende Aspekte beachten:

Es sollten alle bisherigen Behandlungen aufgelistet werden.

Es darf von der Krankenkasse nicht verlangt werden, eine off-label-Therapie durchzuführen.

Man kann den Gutachter um konkrete Vorschläge für weitere Therapien bitten.

Eventuell ist es sinnvoll, zunächst weitere Behandlungen durchzuführen und zu einem späteren Zeitpunkt einen erneuten Antrag zu stellen.

Fazit

Nach mehr als fünf Jahren "Cannabis als Medizin" erlangt die Therapie mit Cannabisarzneimitteln zunehmend an Akzeptanz und findet eine breitere Anwendung in der Praxis. Entsprechend entwickeln sich auch die angebotenen Anwendungsformen weiter. Seit diesem Jahr werden die orale und die inhalative Einnahme von Cannabinoiden durch die Möglichkeit zur individuellen intranasalen, vaginalen und rektalen Anwendung ergänzt. Die Vielfalt an Anwendungs- und Applikationsformen erlaubt Ärzten eine auf den einzelnen Patienten ausgerichtete Therapie.

Auch ein Blick in die Zukunft lässt hoffen. Laufende Zulassungsstudien für Cannabinoid-basierte Fertigarzneimittel und die Entwicklung von High-tech-Lösungen im Bereich der Medizingeräte versprechen die Eröffnung weiterer Optionen in der Therapie.

Literatur

[1] Leweke FM, Rohleder C, Müller JK, Hirjak D, Meyer-Lindenberg A. Cannabidiol zur Verbesserung der Genesung in frühen Stadien einer Schizophrenie. Eine randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung der adjuvanten Gabe zur individuellen antipsychotischen Behandlung. *Nervenheilkunde* 2018; 37(05): 319-323.

[2] Pleyer I, Lorenz-Eberhard G, Boandl, G. Anwendung von CBD (Cannabidiol) Pflegecreme und CBD (Cannabidiol) Suppositorien bei vulvovaginaler Atrophie und rezidivierenden Kolpitis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2020; 80(6): 23.

[3] Pleyer I, Lorenz-Eberhard G, Boandl, G. Anwendung von CBD (Cannabidiol)-Ölen und CBD (Cannabidiol) Suppositorien bei Dysmenorrhoe und Endometrioseschmerzen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2020; 80(06): 22.

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

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

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

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

Kostenübernahmeantrag

Bitten Sie Ihren Patienten, der die Kostenübernahme beantragen möchte, Ihnen bei der Beantwortung des Fragebogens zuzuarbeiten. Da es bei der Kostenübernahme wesentlich darauf ankommt, dass die Standardtherapien weitgehend ausgeschöpft sind und eine schwere Erkrankung vorliegt, können Sie Ihren Patienten bitten, ausführlich aufzulisten, welche Therapien bisher erfolgten und warum diese nicht fortgeführt wurden (mangelnde Wirksamkeit, Nebenwirkungen).

Informationen

■ Dr. med. Franjo Grotenhermen
Zentrum für Cannabismedizin
Bahnhofsallee 9
32839 Steinheim
praxis@dr-grotenhermen.de

■ Weiterführende Informationen:
www.bfarm.de
www.cannabis-med.org
www.arbeitsgemeinschaft-cannabis-medizin.de
<https://zentrum-cannabis-medizin.de>
www.vayamed.com

Gentherapie mit AAV bei Hämophilie A

Praxisleitfaden

Die Hämophilie A ist eine seltene, vererbare Erkrankung. Insbesondere schwer betroffene Patienten (Faktor VIII < 1%) leiden an rezidivierenden Blutungen, überwiegend in die Gelenke, die langfristig zu irreversiblen Gelenkschäden führen. Neben der Akuttherapie mit Faktor VIII-Gerinnungskonzentraten steht die vorbeugende Therapie mit Faktor-VIII-Konzentraten, Faktor-VIII-Mimetika (monoklonale Antikörper) und seit kurzem auch eine AAV-Vektor-basierte Gentherapie (Valoctocogen Roxaparvovec) zur Verfügung. Mit Valoctocogen Roxaparvovec kann bei dem Großteil der Patienten ein deutlicher Anstieg des Faktor VIII-Spiegels und somit ein körpereigener Schutz vor Blutungen erreicht werden.



Gentransfer



Gen-Editierung



Zelltherapie



Dr. med. Carmen Escuriola-Ettingshausen

Einleitung

Die Hämophilie A ist eine seltene, x-chromosomal vererbte Erkrankung. Je nach Mangel des Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) erfolgt die Einteilung in verschiedene Schweregrade. Insbesondere bei Patienten mit schwerer (FVIII < 1%) und häufig auch mit mittelschwerer Hämophilie A kommt es zu rezidivierenden spontanen oder bereits nach geringen Traumata auftretenden Blutungen, vor allem in die Gelenke. Diese führen sukzessive zu irreversiblen Schädigungen (hämophile Arthropathie), die mit chronischen Schmerzen und einer Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zur Versteifung einhergehen kann. Neben Gelenkblutungen werden Blutungen in die inneren Organe, wie intracerebrale Blutungen oder Blutungen im Zusammenhang mit Verletzungen oder operativen Eingriffen beobachtet. Zur Akuttherapie der Blutungen stehen FVIII-Gerinnungskonzentrate zur Verfügung.

Um Blutungen und einer Arthropathie vorzubeugen, ist eine frühzeitig beginnende Prophylaxe analog den Empfehlungen internationalen und nationalen Leitlinien (WFH-Leitlinien, Querschnittsleitlinien BÄK) indiziert. Die Prophylaxe erfolgte in den letzten Jahrzehnten üblicherweise mit FVIII-Gerinnungskonzentraten, zunächst plasmatischen und rekombinanten Präparaten mit Standardhalbwertszeit, dann auch mit rekombinanten Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit (EHL). Diese Therapie erfolgt üblicherweise mehrfach wöchentlich intravenös und erfordert vom Patienten eine hohe Therapieadhärenz und einen besonders an den zum Ende des Injektionsintervalls relativ niedrigen Faktorspiegel adaptierten Lebensstil. Trotz der aufwendigen Therapie können die Patienten meistens nicht komplett blutungsfrei gehalten werden. Als weitere Therapiemöglichkeit steht seit wenigen Jahren ein FVIII-Mimetikum (monoklonaler Antikörper) zur subcutanen Prophylaxe zur Verfügung. Auch hier sind regelmäßige Medikamentengaben notwendig. Im Falle von Blutungen oder bei operativen Eingriffen kann die zusätzliche Gabe von FVIII-Konzentraten erforderlich sein.

Seit Juni 2022 ist in der EU die erste Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie A zugelassen.

Somit steht nun die erste Gentherapie für Hämophilie A auf Basis eines Adeno-assoziierten Virus (AAV5), der eine komplementäre DNA des Blutgerinnungsfaktors VIII enthält (Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian®, Biomarin)) zur Verfügung.

Fallbeispiel

Ein 40-jähriger Patient mit schwerer Hämophilie A stellt sich in der Praxis vor. Die erste Prophylaxe mit einem Faktor-VIII-Gerinnungskonzentrat erfolgte im Alter von 6 Jahren. Bei dem 40-jährigen Familienvater wurden mehrfach Gelenkblutungen vor allem im rechten Ellenbogen- und Sprunggelenk diagnostiziert. Hier erfolgte bereits eine Radiosynoviorthese. Der Patient ist mit Einlagen versorgt und macht regelmäßig Krankengymnastik. Bei Bedarf erfolgt die Einnahme von Schmerzmitteln (Cox-2-Hemmer). Es erfolgte eine Umstellung auf ein EHL-FVIII-Konzentrat. Unter dieser Therapie wurden nur wenige Blutungsereignisse beobachtet. Begleiterkrankungen liegen bislang nicht vor. Im Rahmen einer Routinevisite äußert der Patient den Wunsch, sich einer Gentherapie unterziehen zu wollen. Die Dauertherapie mit Faktorkonzentraten stelle sich seit der Kindheit als eine große Belastung für ihn dar - er habe sich auch schon umfangreich über die Gentherapie informiert.

Wie funktioniert Gentherapie mit Valoctocogen roxaparvovec bei Hämophilie A?

Valoctocogen roxaparvovec ist eine Gentherapie, die aus einem nicht-replizierenden AAV5-Vektor besteht. Dazu wird in eine Virushülle eines nicht-pathogenen AAV5 (AAV5-Kapsid) die cDNA des humanen FVIII-Gens ohne dessen B-Domäne (hFVIII-SQ-Expressionskassette) eingebracht. Das FVIII-Gen wird in die Leberzellen (Hepatozyten) eingeschleust. Innerhalb der Leberzelle formt das Transgen ein stabiles Episom, das außerhalb des Genoms vorliegt und ermöglicht so die endogene FVIII-Produktion bei Menschen mit Hämophilie A (Abb.1).¹⁻³

Welche Studiendaten liegen vor?

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec zu evaluieren, erhielten insgesamt 141 Männer mit schwerer Hämophilie A eine einmalige Infusion des Medikamentes in der zuge-

lassenen Dosis. Bei 7 Patienten liegen Langzeitdaten über 5 Jahre vor, bei 134 Patienten (Phase 3-Studie) 2- bzw. 3-Jahresdaten (Nachbeobachtungszeit 66-197 Wochen, Mittelwert 122 Wochen).

In der Phase 3-Studie traten bereits 5 Wochen nach der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec (n=112) im Median keine behandlungsbedürftigen Blutungen mehr auf. Die jährliche Blutungsrate sank um 83,8 % ($p < 0,001$) im Vergleich zur Vortherapie.

Der Anstieg der FVIII-Aktivität lag in den Wochen 49-52 um 41,9 IE/dl (chromogener FVIII-Test CSA) höher als bei Studienbeginn ($p < 0,001$). Bei 37,9 % betrug der Anstieg mindestens 40 IE/dl, bei 50 % zwischen 5 und 40 IE/dl und bei 12,1 % weniger als 5 IE/dl. Somit ist der Anstieg der FVIII-Aktivität nach Gentransfer variabel. Mögliche Variabilitätsfaktoren konnten jedoch nicht festgestellt werden. Sicherheitssignale zeigten sich insbesondere mit einem Anstieg der Transaminasen (ALT) bei 85,8 % der Patienten in der Phase-3-Studie.

Die AAV5-Vektor-basierte Gentherapie erzielt nach jetzigen Kenntnissen keine dauerhafte Heilung. Auch 2 Jahre nach der Gentherapie benötigten 96 % der Patienten keine zusätzliche blutungsvorbeugende Therapie mit einem FVIII-Konzentrat oder FVIII-Mimetika. Allerdings wird ein kontinuierlicher Abfall der FVIII-Aktivität bei den Patienten über mittlerweile bis zu 6 Jahren beobachtet (siehe Abb. 2 für 3-Jahresdaten der Phase 3-Studie).

Therapiekriterien für die AAV-Vektor-basierte Gentherapie:

- Schwere Hämophilie A (FVIII < 1%)
- Alter \geq 18 Jahre
- Keine Hemmkörper gegen FVIII (aktuell positiver Hemmkörper oder auch Hemmkörperanamnese)
- Keine aktiven akuten oder unkontrollierten chronischen Infektionen
- Keine Lebererkrankungen
- Keine Antikörper gegen den Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5)

Welche Untersuchungen müssen vor einer Gentherapie erfolgen?

Zunächst sollte ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Risiken, Möglichkeiten, Erwartungen und den Ablauf einer Gentherapie einschließlich der Nachsorge mit dem Patienten und ggf. auch der Familie erfolgen. Hat der Patient seine Bereitschaft zur Therapie weiterhin bekräftigt, müssen einige Voruntersuchungen erfolgen. Hierzu muss ein AAV5-Antikörpertest durchgeführt werden. Die Seroprävalenz gegen AAV5 liegt bei ca. 35 % der Hämophilie-Patienten und kann regional unterschiedlich

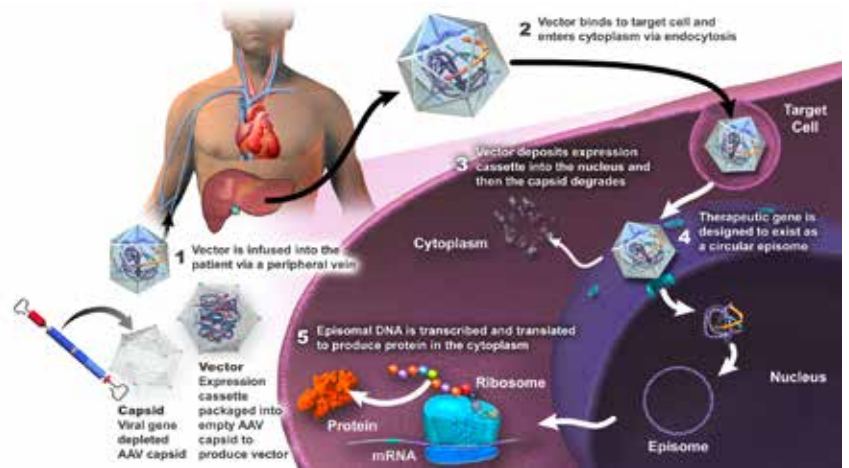


Abbildung 1: AAV-basierter Gentransfer - Wirkmechanismus
Coura RdS, et al. Genet Mol Biol. 2008;31:1-11; 2Sen D, et al. Sci Rep. 2013;3:1832; Abbildung: BioMarin intern

ausgeprägt sein – in Deutschland bei ca. 28 % (Klamroth et al., 2022). Vor der Durchführung des Tests muss eine Einwilligung des Patienten eingeholt, eine Registrierung im sog. UBC-Portal durchgeführt, Proberröhrchen angefordert und die Probe an ein Speziallabor verschickt werden. Außerdem sollten im Zentrum Leberfunktionstests (ALT, AST) möglichst an mindestens 2 unterschiedlichen Untersuchungstagen (innerhalb von 6 Monaten vor geplanter Therapie) und eine Ultraschall-Elastographie sowie eine Sonographie der Leber erfolgen. Auch an die Genehmigung der jeweiligen Krankenkasse (Einschreibung in § 140a Vertrag) sollte gedacht werden.

Hat der Patient sämtliche Kriterien zur Durchführung einer Gentherapie erfüllt, so kann das dosierende Zentrum (Hub) kontaktiert und der Patient dort vorgestellt werden. Bei Bedarf, insbesondere wenn die erste AAV5-Testung bereits mehr als 3 Monate zurückliegt, sollte vor Gentransfer sicherheitshalber eine zweite AAV5-Testung erfolgen.

Zusammenarbeit zwischen Hub- und Spoke-Zentren

Die Gentherapie stellt besondere Anforderungen und Expertisen an das gesamte Team eines Hämophiliezentrums. Um eine sichere Durchführung und Überwachung der Therapie zu gewährleisten, wurde das sog. Hub & Spoke-Modell von EHC (European Haemophilia Consorti-

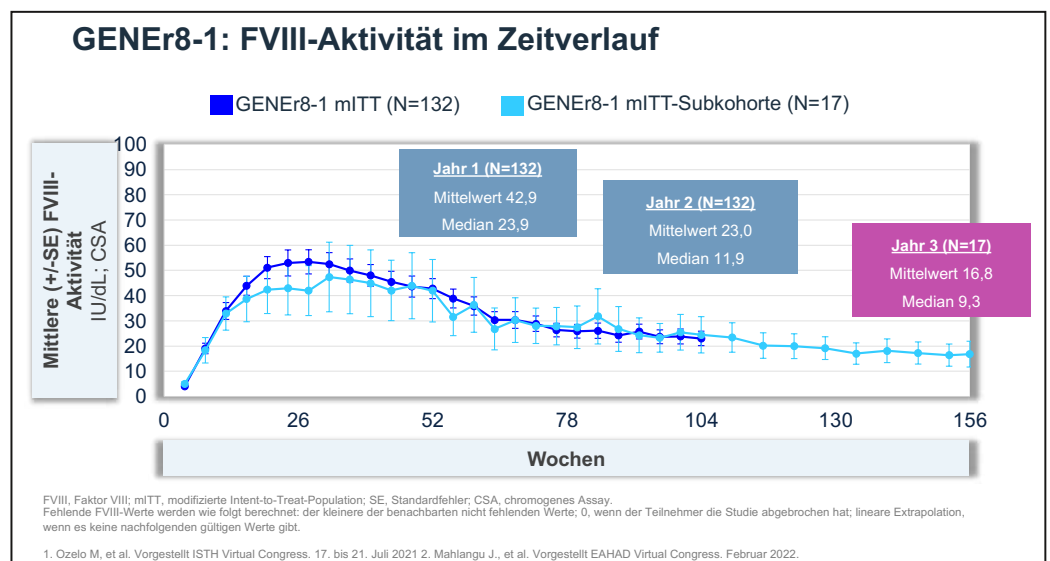


Abbildung 2

um) und EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders) (Miesbach et al) vorgeschlagen. Dabei unterliegen die Koordination sämtlicher im Rahmen dieser Therapie relevanten Untersuchungen und Maßnahmen sowie die Applikation des Wirkstoffs einem erfahrenen Zentrum (Hub, dosierendes Zentrum). Das zuweisende Zentrum (Spoke), in dem der Patient sich in Betreuung befindet, übernimmt neben der Zuweisung die Vor- und Nachsorge. Die Aufteilung der Aufgaben zwischen dosierendem und zuweisendem Zentrum kann in Abhängigkeit vom Zentrum (Erfahrung, Kapazitäten) und vom Patienten erfolgen und kann im Laufe der Zeit variabel gestaltet werden.

Wichtig ist, Komplikationen (z.B. ALT-Erhöhungen bzw. FVIII-Abfälle) rechtzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln (z. B. Kortikosteroidtherapie). Um die Zusammenarbeit zwischen den Zentren zu optimieren, wird eine App zur Verfügung gestellt, die die digitale Einsehbarkeit, den Austausch von Patientendaten einschließlich aktueller Laborwerte und die Kommunikation erleichtert.

Praktischer Ablauf einer Gentherapie

Die Gentherapie erfolgt als einmalige intravenöse Therapie. Diese dauert üblicherweise 2–5 Stunden und sollte in Zentren erfolgen, die bereits Erfahrung im Umgang mit dieser Medikation haben (Hub-Zentren). Die Infusion wird von den meisten Patienten gut vertragen, so dass die Gaben ambulant verabreicht werden. Mögliche infusionsbedingte Reaktionen können während oder kurz nach der Infusion auftreten: Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz), Reaktionen der Atemwege (Atembeschwerden, Niesen, Husten, Rhinitis etc), gastrointestinale Beschwerden, Blutdruckanstieg oder -abfall, Tachykardie, Muskel- und Rückenschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost. Die beschriebenen Nebenwirkungen waren bei allen Patienten nach kurzer Unterbrechung der Infusion bzw. nach Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden und/oder Antiemetika rückläufig und kontrollierbar.

Überwachung nach erfolgter Gentherapie

Einer möglichen hepatischen Reaktion (ALT-Anstieg) muss schnellstmöglich mit einer Kortikosteroidtherapie begegnet werden.

Folgende Nachsorgemaßnahmen sind vom Patienten zu beachten:

- Eingeschränkter Alkoholkonsum
- Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln nur in Absprache mit dem betreuenden Hämophiliezentrum
- Aufgrund des sogenannten Vektorsheddings (Rest-Transgen-DNA im Sperma nachweisbar) sollte bis zu 6 Monaten nach der Infusion eine Schwangerschaft bzw. Samenspende ausgeschlossen werden.
- Bereitschaft zur regelmäßigen Überwachung

Insbesondere im ersten Jahr nach Gentherapie sind engmaschige Kontrollen (ALT und FVIII-Aktivität) indiziert, um das Ansprechen und die Sicherheit der Gentherapie zu überprüfen. Während der ersten 6 Monate erfolgen die Kontrollen in wöchentlichen, und anschließend von Monat 6–12 in 2–4-wöchentlichen Abständen. Gerade in den ersten Wochen nach Gentherapie ist es wichtig, den Anstieg der FVIII-Aktivität zu erfassen bevor die Prophylaxe mit FVIII beendet werden kann. Der Patient muss natürlich auch über die geänderten Behandlungsmodalitäten im Blutungsfall oder bei operativen Eingriffen informiert werden. Sollte der Patient die Untersuchungen nicht alle im Zentrum wahrnehmen können, kann die Blutentnahme in Absprache auch ambulant, z. B. durch Unterstützung einer „Flying-nurse“ erfolgen.

Weitere Kontrollen sind in 3-monatigen und nach 2 Jahren in 6-monatigen Abständen vorgesehen. Häufigere Kontrollen sind dann erforderlich, wenn es zu einem Abfall der FVIII-Aktivität <5% kommt, um das Vorgehen im Blutungsfall bzw. die Wiederaufnahme einer FVIII-Prophylaxe zu diskutieren. Sinnvoll ist in diesem Zusammenhang auch die Untersuchung von FVIII-Inhibitoren.

Die FVIII-Analysen können sowohl mit einem Einstufen-Clotting-Test (OSA) als auch mit einem chromogenen Test (CSA) erfolgen. Zu beachten ist, dass beim transgenen FVIII unter Verwendung des OSA höhere Werte gemessen werden als unter Verwendung des CSA (ca. 1,5-fach).

Hepatische Reaktionen nach Therapie mit Valoctocogen Roxaparovec

Im Rahmen der Phase 1, 2 und Phase 3 Studien erfolgte bei 80 % der Patienten nach Behandlung mit Valoctocogen Roxaparovec eine hepatische Reaktion in Form eines ALT-Anstiegs, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer verringerten Expression von FVIII standen. Diese trat nach 4–16 Wochen nach dem Gentransfer auf. Sollte es zu einem ALT-Anstieg über das 1,5-fache des Ausgangswertes kommen, so ist eine Überprüfung und die Abklärung möglicher anderer Ursachen innerhalb von 24–48 Stunden dringend anzuraten. Sollten keine anderen Ursachen für den ALT-Anstieg gefunden werden, muss eine Kortikosteroidbehandlung eingeleitet werden. Dabei sollte mit einer Anfangstagesdosis von 60mg Prednison über 2 Wochen begonnen werden. Steigt der ALT-Wert weiter oder stagniert er, kann die Dosis bis maximal 1,2mg/kg gesteigert werden. Bei Erfolg sollte die Dosis nach einer 2-wöchigen Stabilisierungsphase schrittweise ausgeschlichen werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Steroidtherapie, die nach 5 Monaten keinen Anstieg des FVIII-Spiegels erzielt hat, keinen weiteren Nutzen bringt. Eine Rücksprache zur Dosis, Art des Kortikosteroids bzw. Immunsuppressivums sollte immer in enger Absprache mit einem erfahrenen Zentrum (Hub) erfolgen.

Langfristige Nachsorge

2 Jahre nach Gentransfer sollten Kontrollen im Hämophiliezentrum in halbjährlichen Abständen erfolgen. Hier sollte der Fokus auf die Lebergesundheit (Transaminasen, Ultraschall) und die FVIII-Aktivität gelegt werden. Bei sinkender Aktivität muss die Behandlungsstrategie beim Auftreten von Blutungen oder bei operativen Eingriffen sowie auch möglicherweise die Wiederaufnahme einer Prophylaxe mit dem Patienten besprochen werden. Obwohl bislang bei keinem der Patienten ein FVIII-Hemmkörper auftrat, sollten regelmäßige Kontrollen bezüglich der Entwicklung von Inhibitoren erfolgen, insbesondere wenn es zu einem raschen FVIII-Aktivitätsabfall kommt.

Auch das Auftreten weiterer Erkrankungen, Anzahl und Art von Durchbruchblutungen sowie der Gelenkstatus sollten im weiteren Verlauf sorgfältig erfasst und dokumentiert werden.

Wichtig und sinnvoll ist auch die Erfassung der Therapiedaten in Gentherapieregistern (z. B. WFH oder GTH). So können Daten zur Therapie, der Wirksamkeit und der Sicherheit zur Gentherapie standardisiert gewonnen werden.

Literatur

1. Rangarajan S et al., N Engl J Med 2017;377(2E):2519–2530
2. Ozelo MC et al. N Engl J Med 2022;386(11):1013–1025
3. Klamroth et al, Hum Gene Ther 2022;33(7–8):432–441
4. Srivastava A et al; Haemophilia 2020;26 Suppl6:1–158
5. Bundesärztekammer Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020
6. Miesbach W et al. Haemophilia 2021;1–7

Informationen

■ Dr. med. Carmen Escuriola-Ettingshausen
Hämophilie Zentrum Rhein Main GmbH
Hessenring 13a
D-64546 Mörfelden-Walldorf
www.hzrm.de

Kausale Therapie bei Erdnussallergie

Erdnussallergie gehört bei Kindern und Jugendlichen zu den häufigsten und gefährlichsten Nahrungsmittelallergien in Deutschland. Die Erkrankung manifestiert sich oft schon sehr früh und hält bei den meisten Betroffenen lebenslang an. Es besteht ein hohes Risiko für eine schwere allergische Reaktion bis hin zu einer lebensbedrohlichen Anaphylaxie. Die erste zugelassene orale Immuntherapie kann die Toleranzschwelle gegenüber einer akzidentiellen Erdnussexposition bedeutsam erhöhen.

Einleitung

Die Erdnuss gehört zu den häufigsten Nahrungsmitteln bei Kindern und Jugendlichen, die eine Allergie auslösen können. Die Anzahl der Erdnussallergiker hat in den letzten Jahren weltweit deutlich zugenommen: So hat sich die Prävalenz von Erdnussallergie in den Vereinigten Staaten zwischen 1997 und 2008 mehr als verdreifacht, und eine aktuelle Studie belegt einen weiteren Anstieg um 21 % seit 2010. Eine in 8 europäischen Ländern durchgeführte Studie (Europrevall) zeigt eine differenzierte Lifetime-Prävalenz - je nach Wohnort. Für Grundschulkindern in Berlin besteht z. B. eine Prävalenz von 1,2 %, in Southampton (UK) von 1,8 %. Insgesamt liegt die Prävalenz für Erdnussallergie in Europa bei 1,6 % bei den 2-17-Jährigen.

Während die frühkindliche Ei- oder Milcheiweißallergie eine gute Prognose aufweist - in bis zu 75 % der Fälle kommt es zu einer spontanen Toleranzentwicklung (transiente Nahrungsmittelallergie), persistiert die Erdnussallergie bei ca. 80 % bis ins Erwachsenenalter.

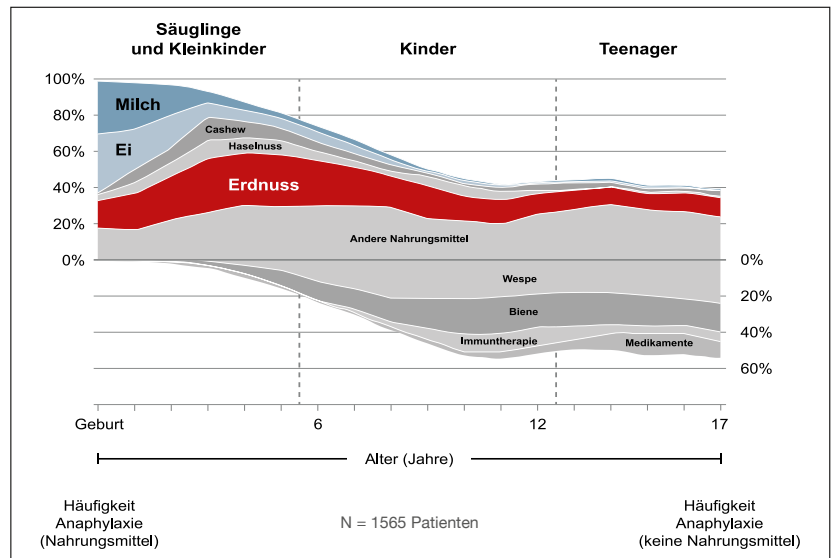
Anaphylaxie-Risiko

Die Anaphylaxie stellt eine akute und potentiell lebensbedrohliche, IgE-vermittelte allergische Reaktion auf Proteine, wie z. B. von der Erdnuss, dar. Das rasche Erkennen und die richtige Einordnung der Symptome, die Kenntnis von Pathophysiologie und v. a. der Therapie des anaphylaktischen Schocks sind für den Patienten lebensrettend. Deswegen gehört die Anaphylaxieschulung der Betroffenen inkl. der Angehörigen neben der Vermeidungsdiet und dem Mitführen des Notfall-Sets zu einer der Säulen im Management der Erdnussallergie.

Schweregrade der Anaphylaxie

- **Grad 1:**
Juckreiz der Schleimhäute, Ödeme, Tachykardie
- **Grad 2:**
Beklemmung, Dyspnoe, Blutdruckabfall
- **Grad 3:**
Starker Blutdruckabfall, Atemnot, Krampfanfälle, Eintrübung
- **Grad 4:**
Verlust des Bewusstseins, Herz-Kreislauf-Zusammenbruch, im schlimmsten Fall Herz-Kreislauf-Stillstand

Von den möglichen Allergenen, die zu einer Anaphylaxie führen können, stellen Nahrungsmittel und hier v. a. die Erdnuss die häufigsten Auslöser im Kindesalter dar: Rund ein Viertel der lebensmittelbedingten Anaphylaxien bei Kindern gehen auf eine akzidentelle (unbewusste bzw. versehentliche) Einnahme von Erdnuss bei (bereits bekannter oder noch nicht diagnostizierter) Erdnussallergie zurück.



Häufigkeit von nahrungsmittelbedingten Anaphylaxien

modifiziert nach Grabenhenrich et al. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1128-37

So zeigte einer US-amerikanischen Studie, dass bei mehr als der Hälfte aller Kinder mit Erdnussallergie innerhalb von 6 Jahren eine schwere allergische Reaktion auftrat - obwohl Erdnüsse eigentlich streng gemieden wurden. Einer weiteren Untersuchung zufolge stellt die Erdnussallergie die häufigste Todesursache einer nahrungsmittelbedingten Anaphylaxie dar. Betroffen waren hier vor allem junge Erwachsene. Die Erdnussallergie gilt daher zurecht als lebenslange und besonders schwerwiegende Nahrungsmittelallergie.

Problematisch für die Betroffenen: Generell lassen sich weder der Schweregrad noch der Zeitpunkt des Auftretens oder die gesundheitlichen Folgen einer Anaphylaxie vorhersagen - viele sog. „Augmentationsfaktoren“ wie Sport, Stress oder Infekte spielen hier eine entscheidende Rolle.

Dazu kommt, dass diese schwere anaphylaktische Reaktion oftmals trotz vermeintlicher Allergenvermeidung auftreten kann, weil häufig die Erdnussallergene in Nahrungsmitteln nicht umfassend deklariert sind.

Kontamination mit Erdnussprotein in Lebensmitteln

Die weltweite Erntemenge von Erdnüssen beläuft sich auf jährlich rund 50 Millionen Tonnen. Erdnussprotein findet sich in Restaurant- und Catering-Mahlzeiten oder als



Prof. Dr. med.
Eckard Hamelmann

Lebensmittelzutat in abgepackten Lebensmitteln. Letztere können eine erhebliche Kontamination mit Erdnussprotein aufweisen, die Kennzeichnung möglicher Spuren von Erdnuss (z. B. durch Kreuzkontaminationen) ist in Deutschland jedoch nicht verpflichtend.

Von den Lebensmitteln, die einen Hinweis auf Erdnuss enthielten oder bei denen Erdnuss als Nebenbestandteil aufgeführt war, enthielten 8,6 % bzw. 37,5 % nachweisbare Mengen an Erdnuss (>2,5 ppm ganze Erdnuss). Laut einer Beobachtungsstudie (MIRABEL) beträgt die mediane symptomauslösende Dosis bei versehentlicher Exposition 125 mg – das entspricht etwa einem halben Erdnusskern. Allerdings reagierten in dieser Studie 35 % der Kinder bereits auf Mengen von unter 50 mg Erdnussprotein. Das Risiko für eine anaphylaktische Reaktion nach dem Verzehr von abgepackten Lebensmitteln darf also nicht unterschätzt werden.

Denn schon geringste Mengen an Erdnussprotein können eine allergische Reaktion auslösen – so wird eine vollständige Allergenvermeidung insbesondere bei Kindern schwierig bis unmöglich. Dies erklärt ein weiteres großes Problem im Zusammenhang mit der Erdnussallergie: Die meisten Eltern von betroffenen Kindern leiden unter großen Ängsten und Sorgen und einer reduzierten Lebensqualität. Restaurants oder Eisdielen werden gemieden, besonders ältere Kinder fühlen sich ausgegrenzt, Flugreisen stellen ein besonders großes Risiko dar: Werden hier „versteckte“ Erdnussallergene unbeabsichtigt verzehrt, ist eine medizinische Notfallversorgung in einer Klinik unerreichbar. Die psychische Beeinträchtigung aufgrund der Erdnussallergie ist bei den meisten Allergikern und deren Familien dementsprechend beträchtlich.

Die Auswirkung einer Erdnussallergie auf die Lebensqualität wurde in einer großen europäischen Erhebung (Allergy to Peanuts impacting Emotions And Life 1 –APPEAL) untersucht. Die Mehrheit der Befragten gab an, dass die Erdnussallergie ihre Lebensqualität deutlich beeinträchtigt: 90 % waren „frustriert“, 12 % sogar „extrem frustriert“. Zudem spielte Angst im Leben vieler Befragter eine zentrale Rolle: Mehr als ein Drittel der Erdnussallergiker gab an, häufig unter Angst zu leiden. Das höchste Niveau an Angst (52 %) wurde bei Befragten aus Deutschland ermittelt. Anhand dieser Angaben lässt sich die seelische Belastung betroffener Patienten deutlich erkennen.

Therapiemanagement

Die Therapie der Nahrungsmittelallergie beruht auf drei Säulen:

1. Akuttherapie einer Sofortreaktion/Anaphylaxie:

Das ständige Mitführen eines Notfallsets (siehe Kasten) bei gefährdeten Patienten ist zwingend erforderlich, der rechtzeitige Einsatz eines Adrenalin-Autoinjektors kann Leben retten!



2. Ernährungstherapie:

Die Ernährungstherapie beinhaltet eine strenge Allergenmeidung/Diät und erfordert eine gründliche Ernährungsberatung durch besonders geschultes Personal sowie eine regelmäßige Re-Evaluierung.

3. Anaphylaxie-Schulung von Patienten und Angehörigen:

Die Schulung sollte dem Alter des Patienten angemessen und mehrfach (auch für die Betreuungspersonen) angeboten werden.

Betroffene Allergieklienten müssen unbedingt mit einem lebensrettenden Notfallset versorgt werden.

Das Notfallset enthält:

- Einen Adrenalin-Autoinjektor zur einfachen Selbstverabreichung von Adrenalin (das Arzneimittel wird in den Oberschenkelmuskel injiziert)
- Ein Antihistaminikum
- Ein Cortisonpräparat

Bei höhergradigen anaphylaktischen Reaktionen (Grad 3 und 4) muss der Patient umgehend intensivmedizinisch versorgt werden.

Ein kausaler Therapieansatz: Orale Immuntherapie (OIT)

Eine Heilung der Erdnussallergie ist bislang nicht möglich. Seit kurzem steht in Deutschland die erste und bisher einzige kausale Therapieoption zur Verfügung. Das Präparat (Palforzia®) wird aus entfettetem Erdnussprotein hergestellt, das aus den Samen von Erdnüssen (*Arachis hypogaea* L.) gewonnen wird. Das Präparat wurde in den USA im Januar 2020, von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) im Dezember 2020 zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren mit einer bestätigten Diagnose einer Erdnussallergie zugelassen. Eine bereits begonnene Therapie kann bei Erreichen des Erwachsenenalters fortgeführt werden.

Die orale Immuntherapie kann den Alltag von betroffenen Patienten, Eltern und Familien erleichtern und die Angst vor einer Anaphylaxie bei akzidenteller Aufnahme von Erdnuss reduzieren. Bei der OIT wird durch die tägliche orale Verabreichung sehr geringer und im Laufe der Therapie zunehmender Mengen an Erdnussprotein die Toleranzschwelle gegenüber einer Erdnussexposition angehoben, um so die Wahrscheinlichkeit und Schwere allergischer Reaktionen bei einem versehentlichen Erdnussverzehr zu reduzieren. Der klinische Nutzen einer solchen erhöhten Reaktionsschwelle nach der OIT wurde in zwei Phase-3-Wirksamkeitsstudien (siehe unten) nachgewiesen. Diese zeigten eine signifikante Erhöhung des Schwellenwerts, bei dem durch Erdnussprotein eine allergische Reaktion ausgelöst wurde. Für die Betroffenen ist dies klinisch relevant und geht mit einem geringeren Risiko für allergische Reaktionen bei akzidentellem Kontakt mit Erdnussprotein einher.










Ganz wichtig: Auch unter Anwendung der OIT darf das übliche Therapiemanagement (Vermeidungsdiet und Mitführen des Notfallsets) nicht vernachlässigt werden.

Durchführung der OIT

Die OIT mit entfettetem Erdnusspulver umfasst drei Phasen:

Initiale Aufdosierung:

- Hierbei erhalten die Patienten unter ärztlicher Aufsicht in einem spezialisierten Zentrum alle 20–30 Minuten eine schrittweise ansteigende Dosis (0,5 bis 6,0 mg) an entfettetem Erdnussprotein an einem Tag.

	Ort	Form	Intervall
Initiale Dosierung	 Klinik / Arztpraxis	 Kapseln zum Öffnen	 1 oder 2 Tage
Dosissteigerung	 Arztpraxis / zu Hause	 Kapseln zum Öffnen	 2 Wochen
Erhaltungsdosis	 Arztpraxis / zu Hause	 Beutel	 1 Monat

Das Medikament muss täglich eingenommen werden.

Dosissteigerung:

- Während der Steigerungsphase wird die Dosis unter ärztlicher Aufsicht alle zwei Wochen in elf Stufen von 3 mg auf schließlich 300 mg täglich erhöht.

Erhaltung:

- In der Erhaltungsphase nehmen die Patienten zu Hause täglich 300 mg entfettetes Erdnusspulver ein (Abb. 2).
- Dabei ist der Verzehr von Erdnuss weiterhin zu vermeiden und der Adrenalin-Autoinjektor muss vom Patienten immer mitgeführt werden.

Zulassungsstudien ARTEMIS und PALISADE

Die Zulassung basiert auf den beiden randomisierten, doppelblind und placebokontrollierten Phase-III-Studien PALISADE (Peanut Allergy oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults) und ARTEMIS (AR101 Trial in Europe Measuring Oral Immunotherapy Success). Bei allen Studienteilnehmern im Alter von 4 bis 17 Jahren lag eine ärztlich diagnostizierte Erdnussallergie vor. Zu Studienbeginn und zu Studienende wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) durchgeführt. In PALISADE tolerierten die Patienten zu Studienbeginn maximal 100 mg, in ARTEMIS maximal 300 mg Erdnussprotein. Primärer Endpunkt war die Toleranz von 600 mg respektive 1000 mg Erdnussprotein (entspricht 3 bis 4 Erdnusskernen).

Nach initialer Aufdosierung und Dosissteigerung schloss sich die Erhaltungsphase mit 300 mg entfettetem Erdnussprotein bzw. Placebo an (bei PALISADE über sechs Monate, bei ARTEMIS über drei Monate).

Ergebnis: In beiden Studien vertrugen die Patienten der OIT-Gruppe eine signifikant höhere Menge an Erdnussprotein als die der Placebo-Gruppe. Die DBPCFC mit 1000 mg Erdnussprotein tolerierten 50,3 % bzw. 58,3 % in PALISADE bzw. ARTEMIS, verglichen mit 2,4 % bzw. 2,3 % unter Placebo ($p < 0,0001$).

Auch 600 mg Erdnussprotein (primärer Endpunkt PALISADE) wurden von Patienten mit OIT besser toleriert: 67,2 % bzw. 68,2 % der Patienten in PALISADE und ARTEMIS vertrugen 600 mg gegenüber 4,0 % und 9,3 % in der Placebogruppe. Nach einem Jahr Therapie mit Palforzia® hatte sich das relative Risiko eines anaphylaktischen Schocks nach unabsichtlicher Erdnussaufnahme um 94,9 % verringert, gegenüber 6,4 % mit Placebo.

Anhand einer offenen Anschlussstudie (PALISADE-ARC004) wurde untersucht, ob die fortgesetzte Behandlung mit einer täglichen oralen Erhaltungsdosis in einer anhaltenden Wirksamkeit resultiert. Wie

eine aktuelle Teilanalyse zeigte, erhöhte sich die Toleranz gegenüber Erdnussprotein im Verlauf der weiteren Behandlung noch weiter (gemessen mittels DBPCFC): Nach 1,5 bzw. 2,0 Jahren tolerierten 79,8 % bzw. 96,2 % der Teilnehmer 1000 mg Erdnussprotein ohne dosislimitierende Symptome und 48,1 % bzw. 80,8 % vertrugen sogar 2000 mg Erdnussprotein.

Verträglichkeit und Sicherheit

Das Sicherheitsprofil der OIT mit entfettetem Erdnussprotein zeigte sich in allen Studien vergleichbar und verbesserte sich unter der Therapie bei den 4- bis 17-jährigen Teilnehmern. Zu diesem Schluss kommt eine Studie, welche die Daten zu unerwünschten Ereignissen (AE) aus drei kontrollierten Phase-III-Studien und zwei offenen Verlängerungsstudien zusammenfasste. Insgesamt beendeten 11,8 % der Studienteilnehmer unter Palforzia (99/841) die Studie vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse. Der häufigste Grund waren gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, oraler Juckreiz), der vorzeitige Studienabbruch erfolgte meist innerhalb der ersten sechs Monate. Insgesamt waren die Nebenwirkungen überwiegend leicht bis mittelschwer und ihre Häufigkeit nahm mit fortgesetzter Behandlung deutlich ab.

Fazit

Mit der standardisierten OIT mit entfettetem Erdnussprotein können wir den Betroffenen erstmalig eine kausale Behandlungsoption anbieten. Allergenkarenz, Anaphylaxieschulung und das Mitführen des Notfallsets sind auch unter der OIT ein wichtiger Teil des Therapiemanagements und weiterhin von Relevanz. Mit der schrittweisen Anhebung der Toleranzschwelle gegenüber Erdnussprotein können die Lebensqualität von Betroffenen und Betreuungspersonen verbessert und Allergie-abhängige Ängste reduziert werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

Titanisierte Netze in der präpektoralen Sofortrekonstruktion der Brust



Durch individualisierte Therapiekonzepte und die Einführung der neoadjuvanten Chemotherapie ist es gelungen, die Radikalität der operativen Brustkrebschirurgie zu reduzieren und operative Techniken zur Brusterhaltung zu entwickeln (onkoplastische Operationstechniken). Heute erfolgt die operative Behandlung des Mammakarzinoms mit dem Ziel, den Tumor im Gesunden (RO) zu entfernen, was bei 70% der Frauen mit einer brusterhaltenden/onkoplastischen Operation (BET) erreicht wird.

Onkoplastische Operationstechniken

Aktuelle Daten belegen, dass die Überlebensraten nach BET und nachfolgender Strahlentherapie denen nach modifiziert radikaler Mastektomie (MRM) **mindestens** äquivalent sind. Eine Brusterhaltung ist medizinisch jedoch nicht sinnvoll, wenn die Brust/Tumor Relation ungünstig ist, mehrere Karzinomherde oder auffälliger Mikrokalk über die gesamte Brust verteilt sind, eine Strahlentherapie nicht möglich ist oder die Frauen eine Brusterhaltung ablehnen (z. B. um eine notwendige Strahlentherapie zu vermeiden). Eine Brustentfernung bzw. eine Entfernung des Brustdrüsenkörpers (Mastektomie oder Ablatio mammae) wird bei 25–30% der Primärerkrankten notwendig, etwa ein Drittel dieser Frauen wünscht eine Brustrekonstruktion. Um die Brustkrebsinzidenz und die Mortalität zu senken, müssen Frauen mit nachgewiesenem erblichem Brustkrebs (BRCA1/2, ggf. andere Risikogene) über die sog. Risiko-reduzierende bilaterale (beidseitige) Mastektomie und das multimodale intensivierete Früherkennungsprogramm aufgeklärt werden. Durch die zunehmende Kenntnis von Risikokonstellationen ist die individualisierte Beratung von entscheidender Bedeutung.

Besteht eine medizinische Indikation (oder der Wunsch der Patientin) für eine Mastektomie, kann die vollständige Entfernung des Brustdrüsenkörpers entweder mit Entfernung überschüssiger Brust-



Prof. Dr. med. Andree Faridi

haut und des Mamillen-Areola-Komplexes (MRM = modified radical mastectomy) oder unter Erhalt der Brusthaut mit sofortiger Rekonstruktion (Implantat ± Netz oder ADM (Azelluläre dermale Matrix) oder Eigengewebe) mit oder ohne Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) erfolgen (SSM = skin sparing mastectomy; NSM = nipple sparing mastectomy). Die Erhaltung des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) bei einer Entfernung im Gesunden (RO) ist onkologisch sicher.

In den USA wurden 2020 etwa 137.808 Brustrekonstruktionen durchgeführt, davon über 75% mit

Expander und/oder Implantat, in Deutschland sind die Zahlen vergleichbar. Der Anteil der Implantat-basierten Sofortrekonstruktionen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, während die Anzahl der autologen Brustrekonstruktionen nahezu unverändert bleibt, obwohl das kosmetische Ergebnis der autologen Brustrekonstruktion langfristig stabiler ist. Hier spielen andere Faktoren eine Rolle wie z. B. zusätzliche Narben und andere mögliche Komplikationen an der Hebestelle (Bauch, Po oder Rücken). In der Primärrekonstruktion kommen Eigengewebungsverfahren eher selten zum Einsatz.

Nach Einführung der mit Silikon gefüllten Implantate zur Brustvergrößerung in der 1960er Jahren und den ersten Versuchen einer präpektoralen Brustrekonstruktion mit einem Implantat in den 1970er Jahren mehrten sich Berichte über gehäuft auftretende schwerwiegende Komplikationen wie Hautnekrosen, Infektionen, Wunddehiscenzen und Implantatverluste. In den darauffolgenden Jahren kam es zu einem Paradigmenwechsel hin zur subpektoralen Implantateinlage, die sich über mehrere Jahrzehnte zu einer Standardtechnik für die Brustrekonstruktion mit Implantaten entwickelte. Seit einigen Jahren erfährt die präpektoralen Implantateinlage eine Renaissance, ausgelöst durch die Ergebnisse der Langzeitbeobachtungen, die zwei wesentliche Nachteile der subpektoralen Lage aufzeigen:

Die wulstartige, deutlich sichtbare Rückverlagerung des Muskels über das Implantat in Richtung Brustansatz, oft verbunden mit Schmerzen und die Möglichkeit der willkürlichen Bewegung des Muskels (Animationen) mit dem unschönen Effekt der „springenden“ Implantate ('jumping breast').

Seit 2008 werden die in Deutschland durch **pfm medical** entwickelten **TiLOOP® Bra-Netzimplantate** in der Brustchirurgie eingesetzt, vorzugsweise für die subpektorale Rekonstruktion/Augmentation. Seit 2018 steht mit dem **TiLOOP® Bra Pocket** eine weitere innovative Lösung im Bereich der präpektoralen Brustrekonstruktion zur Verfügung, um eine Fixierung des anatomisch geformten Implantates (Vermeidung einer Rotation und einer Malposition) und eine vollständige Abdeckung des Implantats zu erreichen (Abb. 1, 2).

Das nicht resorbierbare dehnungsoptimierte gebrauchsfertige Netzimplantat TiLOOP® Bra Pocket ist ein **titanisiertes Polypropylnetz** (monofiles Gewirke) mit einem Gewicht von 16 g/m² und einer Porengröße von 1,0 mm in **Taschenform**. Die hydrophile, titanierte Oberfläche weist im Vergleich zu einfachem Polypropylen ein geringeres Entzündungsrisiko auf und damit eine geringere Neigung



Abb. 1 TiLOOP® Bra Pocket

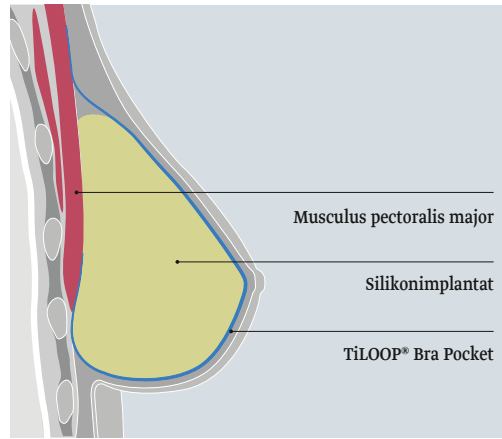


Abb. 2 präpektorale Implanateinlage

zur Bildung bindegewebeartiger Narben und Schrumpfung. Kombiniert mit einem minimalen Gewicht und großen Poren (1,0 mm) ist dies die beste Voraussetzung sowohl für ein dauerhaftes, stabiles Ergebnis als auch für ein sehr gutes Einwachsverhalten sowie eine vaskularisierte, dehnbare und somit optimale Kapselqualität. Eine aufwendige Anpassung durch intraoperative Nähte oder eine notwendige Hydratation entfällt. Mit einem TiLOOP® Bra Pocket kann ein Brustimplantat präpektoral nach Haut- oder Nippelerhaltender Entfernung des Brustdrüsenkörpers in der gewünschten Position fixiert werden. Die Netztasche (mit eingelegtem Implantat) wird durch zwei bis vier Einzelknopfnähte an der Thoraxwand oder ohne Nähte nur durch die Adhärenz des Netzgitters zum umgebenden Gewebe fixiert.

TiLOOP® Bra Pocket verhindert auf diese Weise die Lageveränderung (Malposition) des Implantats und bei anatomisch geformten Implantaten eine mögliche Rotation. Die präpektorale Rekonstruktion kann aufgrund der nicht notwendigen Präparation des Musculus pectoralis major im Vergleich zur subpektoralen Rekonstruktion schneller durchgeführt werden, damit reduziert sich die Traumatisierung des Gewebes bei verkürzter Narkosezeit. In den zahlreichen nationalen und internationalen Studien zur Verwendung der titanisierten Netze TiLOOP® Bra Pocket und TiLOOP® Bra wurde übereinstimmend über eine geringe Kapselkontrakturrate (nach 3 Jahren < 3 %), sehr gute ästhetische Ergebnisse und eine sehr gute Lebensqualität berichtet. Gerade die publizierte Literatur der letzten Jahre zeigt, dass die Verwendung von ADMs mit einer höheren Komplikationsrate als die Verwendung eines Netzes assoziiert ist; mit Ausnahme der Kapselfibroserate.



Abb. 3 Pat. mit einem multifokalen DCIS bds. nach präpektoraler Mastopexie und Augmentation



Abb. 4 Sofortrekonstruktion mit Implantat und TiLOOP® Bra Pocket medium

Komplikationen

Jede Patientin muss zeitlich, inhaltlich und umfassend über alle Verfahren zur Brustrekonstruktion (Implantat und Eigenewebe), dem zu erwartenden Ergebnis, typischen Risiken und Komplikationen aufgeklärt werden.

Für alle Formen der Brustrekonstruktion mit Implantaten gelten die gleichen Komplikationen, die im Einzelfall zu einer erneuten (Korrektur)Operation führen können (z. B. Rote-Brust-Syndrom (nicht bakterielle Ent-

zündung), Abstoßung, Nekrosen, Infektion, Serom und Hämatom, **Kapselfibrose** (Verhärtung des Gewebes um das Implantat mit Verformung), wellenförmige Rillen in der Haut als Folge der Kapselfibrose (Rippling), Asymmetrie, Implantatdefekt) Auch seltene Komplikationen können von Bedeutung sein, wenn sie das Leben der betroffenen Frauen zusätzlich stark beeinträchtigen können. Das gilt im Besonderen für das **Brust-Implantat-assoziierte anaplastische großzellige Lymphom (BIA-ALCL)**, das mit einer geschätzten Inzidenz von 1:3000 bis 1:30 000 überwiegend bei texturierten Implantaten auftreten kann. Weltweit wurden bis jetzt über etwa 700 Fälle berichtet. Über das BIA-ALCL muss heute jede Frau aufgeklärt werden, die ein Brustimplantat für sich in Erwägung zieht. Die Entwicklung der Kapselfibrose tritt bei der Brustvergrößerung mit einer Häufigkeit von 2–8%, bei der Rekonstruktion (SSM/NSM) mit etwa 20% und nach zusätzlicher Strahlentherapie mit etwa 40% auf.

Sofortrekonstruktion der Brust

Eine Brustrekonstruktion kann primär im Rahmen der gleichen Operation (Sofortrekonstruktion) oder später (sekundär) zu jedem gewünschten Zeitpunkt erfolgen. Die Auswahl der Schnittführung richtet sich u. a. nach der Brustgröße, dem Tumor und dem Wunsch der Patientin. Am häufigsten werden die Schnittführungen in der Brustfalte, von der Brustfalte in Richtung Achselhöhle und um den Warzenvorhof mit Erweiterung zur Seite gewählt, die mit der geringsten Komplikationsrate verbunden ist, wenn die Brust nicht zu groß bzw. zu ptotisch ist.

		Oxford		
		LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präpektoriale Loge der subpektoralen Loge überlegen 		3b	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Azelluläre Dermis (ADM) <ul style="list-style-type: none"> ▪ subpektoral 		1b	A	+/-*
		2b	B	+/-*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synthetische Netze <ul style="list-style-type: none"> ▪ subpektoral ▪ präpektoral 		2b	B	+/-*
		2b	B	+/-*

* Teilnahme an Studien empfohlen

Osteoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie

Abb. 5 AGO Mamma Guidelines Breast, Version 2022

Bei Frauen mit sehr großen Brüsten sollte der Operateur die Empfehlung zur Brustverkleinerung aussprechen, um die Einlage von großen, schweren Implantaten (>500-600g) zu vermeiden, die sich über den verstärkten Druck ungünstig auf das Unterhautfettgewebe auswirken können.

Für die Brustverkleinerung/Mastopexie kommen die typischen Schnittführungen für die Brustverkleinerung (Reduktionsplastik) zur Anwendung. Ein Vorteil dieser Techniken ist die Möglichkeit, die überschüssige Haut im unteren Bereich der Brust als zusätzliche Abdeckung für das Implantat zu nutzen (deepithelialisierter inferiorer Dermofettlappen), wird das Implantat dabei in ein TiLOOP® Bra Pocket gelegt, kann der inferiore Dermofettlappen auf dem Netz spannungsfrei fixiert werden. Der MAK kann entweder auf einem Gewebestiel verbleiben oder frei transplantiert werden.

Nachdem die Schnittführung erfolgt ist, wird die spinnengewebartige Schicht zwischen dem Brustdrüsenkörper und dem Unterhautfettgewebe dargestellt (Fascia superficialis oder Fascia Scarpa),

Die adäquate Durchblutung des Unterhautfettgewebes ist Voraussetzung für die optimale Einheilung eines synthetisches Netzes. Derzeit liegen keine Daten für ein geeignetes Verfahren zur Beurteilung der Gewebedurchblutung vor. Bei gut durchblutetem Unterhautfettgewebe mit gleichmäßiger Schichtdicke kann nach Entfernung des Brustdrüsenkörpers das gewählte Implantat in ein TiLOOP Pocket eingelegt und dann in halbsitzender Position präpektoral platziert und ggf. fixiert werden. Ist die Implantatloge exakt präpariert und die Gefahr einer Rotation oder Malposition zu vernachlässigen, kann auf ein synthetisches Netz verzichtet werden (Abb. 3 und 4).

Titanisierte Netze in den Empfehlungen und Leitlinien

Trotz der großen Auswahl an Netzen und ADMs, die in verschiedenen Studien überprüft wurden, fehlen prospektive Ver-

gleichsstudien (Netz vs ADM oder reorbierbares vs nicht resorbierbares Netz). Auch die Frage der subpectoralen vs präpectoralen Positionierung der Implantate ist nicht abschließend beantwortet, hier muss die Auswertung laufender Studien abgewartet werden.

Aufgrund der aktuellen Datenlage konnte die AGO Expertengruppe Mamma 2022 verständlicherweise keine Empfehlung (+ oder ++) für die Verwendung von Netzen oder ADMs aussprechen, sondern die Verwendung dieser Materialien als medizinisch vertretbar einstufen, was den Einsatz damit individuell möglich macht, vorausgesetzt, die Patientin wurde entsprechend aufgeklärt (Abb. 5). Für den Einsatz der titanisierten Netze spricht u. a. die gegenüber den ADMs niedrigeren Komplikationsraten, die durch mehrere Studien zu belegen sind.

Einfluss der Strahlentherapie

Grundsätzlich erhöht die Strahlentherapie (Postmastektomiebestrahlung) nach oder vor implantatbasierter Brustrekonstruktion das Risiko für Komplikationen (s. o.). Die Bestrahlung von Silikonimplantaten ist dabei mit weniger Komplikationen verbunden als die Bestrahlung von Expanderprothesen. Wird eine Rekonstruktion mit Eigengewebe gewünscht, sollte zunächst die Brustentfernung, dann die Strahlentherapie und danach die Brustrekonstruktion erfolgen, um nicht gesundes Gewebe zu bestrahlen. Inwieweit biologische oder synthetische Netze die Komplikationsraten im Zusammenhang mit einer Bestrahlung beeinflussen, muss durch laufende Studien geklärt werden.

Lebensqualität

Nach Implantatrekonstruktionen sind Lebensqualität und Zufriedenheit der Frauen mit dem kosmetischen Ergebnis signifikant besser, wenn die Frauen in die Entscheidung zur Rekonstruktion miteinbezogen wurden, eine beidseitige anstatt einer einseitigen Implantatrekonstruktion erfolgte, Silikonimplantate anstelle kochsalzgefüllter Implantate verwendet wurden, der Mamillen-Areola-Komplex erhalten werden konnte und keine Bestrahlung nach implantatbasierter Brustrekonstruktion erfolgte.

Ausblick

Die Renaissance der präpectoralen Lage, die Entwicklung verbesserter Implantate mit geeigneten Oberflächenstrukturen sowie die Einführung titanisierter Netze (TiLOOP® Bra Pocket) und verschiedener azellulärer dermaler Matrices erweitern das Spektrum der Möglichkeiten eine ästhetische Brust zu rekonstruieren. Die sorgfältige Auswahl der Patientinnen, exakte Präparationstechniken und geeignete Methoden zu Beurteilung der Gewebedurchblutung sind entscheidend, um akzeptable Komplikationsraten und zufriedenstellende kosmetische Ergebnisse zu erzielen. Durch die Einführung der Eigenfetttransplantation kann die bereits rekonstruierte Brust in Form und Größe verbessert oder sogar eine vollständige Brustrekonstruktion durchgeführt werden. Zukünftige prospektive Studien (z. B. PREPAC-Studie) mit Langzeitbeobachtungen werden zeigen, welche Operationsmethode mit welcher Kombination von Materialien die besten Ergebnisse mit den geringsten Komplikationsraten bringen.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andree Faridi
 Direktor Brustzentrum
 Rekonstruktive und plastisch-ästhetische Brustchirurgie
 Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
 Universitätsklinikum Bonn
 Venusberg-Campus 1
 53127 Bonn
 www.ukbonn.de

■ Weitere Informationen:
 www.ago-online.de
 www.pfmmedical.de/anwendungsgebiete/brustrekonstruktion

Gynäkologische Erkrankungen

Endometriose und Myome – orale Therapieansätze

Endometriose/Adenomyose und Myome sind die häufigsten benignen gynäkologischen Erkrankungen menstruierender Frauen während der reproduktiven Lebenszeit. Nimmt Endometriose mit einer Prävalenz von 10 – 15 % bereits Ausmaße einer Volkskrankheit an, so sind Myome mit bis zu 70 % Lebenszeitinzidenz noch häufiger. Beide Erkrankungen gehen von der Gebärmutter aus.

Endometriose

Endometriose/Adenomyose beschreibt das Vorkommen von Endometrium-artigen Geweben (ektope Läsionen), außerhalb der Gebärmutterhöhle: in den Muskelschichten des Myometriums (Adenomyose) oder auf dem Peritoneum im kleinen Becken (Endometriose), oberflächlich oder tief infiltrierend wachsend. Begleitet werden die ektope Läsionen von einer ausgedehnten inflammatorischen Reaktion.

Symptomatik

Die ektope Läsionen unterliegen den hormonellen Einflüssen, vor allem dem des Östrogens und demzufolge sind zunächst zyklische Beschwerden (die Menstruations-assoziiert auftreten) wie schwerste Dysmenorrhoe (starke Schmerzen vor Einsetzen der Blutung), aber auch zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen, zyklische Dysurie und Dyschezie oder Dyspareunie-typische Leitsymptome. Durch die jahrelangen Schmerzen kommt es zur Aktivierung von zentralen Sensitivierungsmechanismen, die im Verlauf der Erkrankung zunehmend zu einer veränderten Schmerzempfindung beitragen können. Die Schmerzchronifizierung führt dann häufig zu hypertonen Muskelverspannungen der Beckenbodenmuskulatur, wo sich in Folge azyklische Beschwerden manifestieren können. Zudem führen die ausgedehnten inflammatorischen Reaktionen im Becken zunehmend zu Begleitreaktionen, die auch die Darmfunktion betreffen können, so dass auch unspezifischere Symptome wie funktionelle Blasen- und Darmfunktionsstörungen das klinische Bild sehr heterogen erscheinen lassen. Endometriose gehört daher zu den chronisch inflammatorischen Erkrankungen, die sich schleichend entwickelt, aber typischerweise bereits mit einer primären Dysmenorrhoe assoziiert ist.

Leitsymptome der Endometriose:

- Chronisch wiederkehrende zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen
- Regelschmerzen (Dysmenorrhoe)
- Starke Blutungen (Hypermenorrhoe)
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie)
- Zyklische Schmerzen beim Stuhlgang (Dyschezie) und/oder Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)

Diagnostik

Daher ist eine frühzeitige Diagnose (vor allem bei jüngeren Patientinnen) und ein frühzeitiger Beginn einer symptomatischen Therapie wichtig, um vor allem auch einer Chronifizierung der Schmerzsituation vorzubeugen. Die Nutzung eines auf Endometriosebeschwerden zugeschnittenen Fragebogens kann bei der Anamnese hilfreich sein (https://www.ag-endometriose.de/fileadmin/downloads/pdf/AGEM_Basis_Fragebogen.pdf). Gezielte Fragen z. B. zur Schmerzstärke, zur Analgetikapflicht, zu vegetativen Begleitreaktionen und schmerzhafter Abbruchblutung unter Kontrazeption können diagnostisch hilfreich sein, um zu differenzieren, ob die Dysmenorrhoe noch „normal“ oder bereits „auffällig“ ist (siehe Tabelle).

Ein erweiterter gynäkologischer Ultraschall und die obligate gynäkologische Tastuntersuchung erlauben die differenzierte Betrachtung der Blasenwand, der Ovarien, der uterinen Schichten, des hinteren Scheidengewölbes, aber auch des Douglas'schen Raumes und der Darmwand (Guerriero et al., 2016). Die jeweiligen Befunde ermöglichen mit Hilfe des #ENZIAN scores eine genaue klinische Einschätzung (Keckstein et al., 2021). Aktuell wird mehr und mehr die Meinung vertreten, dass eine Laparoskopie nicht mehr zur Diagnostik einer Endometriose erforderlich ist (Becker et al., 2022).

Therapieoptionen

Aufgrund der nicht geklärten Pathophysiologie der Erkrankung, gibt es derzeit keine kausalen Therapieansätze. Oftmals ergibt die Bildgebung auch einen unauffälligen Befund und es zeigen sich nur milde Zeichen der Adenomyose – ohne Hinweis auf weitere Organdestruktion. Dann kann zunächst eine rein symptomatische Schmerztherapie mit nicht steroidal Antiphlogistika (Ibuprofen oder Naproxen) aber auch Spasmolytika (Buscopan, Novalgin) als Monotherapie oder in Kombination eingeleitet werden. Auch multimodale Therapieansätze können in den Alltag integriert werden. Sollten unter den genannten Maßnahmen die Beschwerden aber nur ungenügend behandelt sein, oder die klinische Untersuchung und Bildgebung Befunde wie eindeutige Adenomyose, Endometriome oder



Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner

tief infiltrierende Endometriose zeigen, sollte eine antihormonelle Behandlung eingeleitet werden. Hier stehen als First-Line-Therapie die Gestagenmonopräparate (Dienogest, Drospirenon, Chlormadinon oder Desogestrel) zur Verfügung. Ziel ist immer die Induktion einer therapeutischen Amenorrhoe. Dienogest ist zur Therapie der auch nicht histologisch gesicherten Endometriose-assoziierten Beschwerden zugelassen. Auch kombinierte orale Kontrazeptiva oder lokale hormonelle Therapien werden eingesetzt. Im Falle einer therapieresistenten Situation ist die operative Intervention mit dem Ziel die identifizierten Endometrioseherde zu entfernen das Mittel der Wahl. In der Rezidivsituation stehen als Second-Line-Therapie die Gonadotropin releasing Hormon (GnRH) Analoga zur Verfügung, die zur zentralen Besetzung der GnRH-Rezeptoren führen und initial eine Freisetzung der gespeicherten FSH-Vesikel in der Hypophyse (flair up) induzieren. Die Wirkung setzt erst nach einer zweiwöchigen Latenzphase ein, da dann die Vesikel geleert sind und durch die Besetzung des Rezeptors nicht nachgebildet wird. Infolge der zentralen Downregulation der FSH-Freisetzung kommt es zum gewünschten Östrogenmangel – allerdings mit den typischen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie einem potentiellen Verlust der Knochenmasse. Daher ist der Einsatz dieser Substanzgruppe auf 6 Monate beschränkt bzw. die Behandlung muss durch eine add back Hormonersatztherapie (HRT) ergänzt werden, um die Nebenwirkungen beherrschen zu können.

Eine neue Therapieoption bei Endometriose ist eine Kombinationstherapie mit dem nicht-peptidischen GnRH-Rezeptor-Antagonisten Relugolix, der als Antagonist den GnRH Rezeptor mit einer höheren Affinität als die Analoga besetzt. Die Wirkung (siehe Abb. Wirkmechanismus) tritt sofort ein. (Die Fixkombination ist in Deutschland seit Juli 2021 bereits für die Therapie von mäßigen bis starken Beschwerden bei Myomen der Gebärmutter zugelassen.) Das Medikament ist in Tablettenform verfügbar und in einer Fixkombination mit einer Hormonersatztherapie bestehend aus 1 mg Estradiol / Norethisteronacetat 0,5 mg in den USA von der FDA bereits für die Endometriose zugelassen. Damit entfällt die zusätzliche add back HRT. Die EMA-Zulassung für die Behandlung der Endometriose dürfte in Kürze zu erwarten sein. Die Relugolix-Kombinationstherapie wurde in einer aktuellen Phase-3-Studie auch bei nicht histologisch gesicherter Endometriose (Bildgebung) geprüft; eine Zulassung ist auch für diese Indikation zu erwarten (Giudice et al., 2022). Somit steht die neue Fixkombination dann als First-Line-Therapie zur Verfügung.

	normal	pathologisch
Schmerzstärke	VAS < 5	VAS > 6
Schul-/Arbeitsunfähigkeit	nein	ja
Analgetikapflichtig	nein	ja
Besserung der Schmerzen mit Schmerzmittel	ja, mit Ibu 400 mg und/oder der Buscopan Schmerzreduktion VAS 0-2	
Begleitende vegetative Reaktionen - Übelkeit - Erbrechen - Kollapsneigung - Zyklische Diarrhoe	nein	ja sehr oft oft sehr oft
Schmerzhafte Abbruchblutung unter COC	nein	ja
Zyklische UBS vor der Blutung	nein	ja, oft bis zu 5/7 Tage

Tabelle: Differenzierung normale vs. pathologische Dysmenorrhoe

Myome

Uterusmyome sind gutartige Tumore, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter, dem Myometrium, ausgehen und monoklonal entstehen. Das Wachstum wird durch Östrogene beschleunigt. Oft ist die Erkrankung genetisch determiniert, was die hohe Inzidenz in afrikanischen Ländern zeigt. Myome werden je nach Lokalisation in Typ 0 – 8 eingeteilt, wobei die Lokalisation von innen nach außen nummeriert ist. Uterusmyome können singular vorkommen oder multiple – bis hin zur kompletten Durchsetzung des Organs. Bei ca. 30 % der Betroffenen zeigt sich eine klinische Symptomatik. Leitsymptome sind Blutungsstörungen wie Hypermenorrhoe, bei größeren Befunden auch Druckschmerzen. Uterusmyome sind wie die Endometriose ebenfalls hormonabhängig in ihrem Wachstum, wobei Myome eher durch das Progesteron getriggert werden. Therapiebedarf besteht nur bei symptomatischen Befunden, wobei allerdings diskutiert werden kann, ob nicht eine frühzeitige Therapie auch eine sekundäre Prävention hinsichtlich des Größenwachstums darstellen kann und somit sinnvoll ist. Denn Myome können auch die Fertilität einschränken, allen voran die submucösen, aber auch intramuralen Formen können das Cavum verdrängen und die Nidation stören. Auch Abortraten sind erhöht und das geburtshilfliche Outcome gefährdet (Giuliani et al., 2020). Insbesondere die Hypermenorrhoe wird häufig nicht ausreichend beachtet und behandelt. Die blutungsbedingte Eisenmangelanämie ist nach wie vor ein relevantes globales Problem (Mansour et al., 2021).

Weiterhin stellen Myome weltweit die häufigste Indikation zur Hysterektomie dar, was kritisch hinterfragt werden muss. Ein frühzeitigeres Eingreifen in das Wachstum und die Blutungsstörungen wären wirksame Instrumente, um die Anzahl von Hysterektomien zu reduzieren. Neben Hysterektomien kommen auch Uterus-erhaltende Verfahren wie laparoskopische und hysteroskopische Myomenuktationen, Radiofrequenz-Ablation oder Embolisation zum Einsatz. An erster Stelle einer jeden Behandlung sollte aber die nicht invasive konservative medikamentöse Therapie stehen.

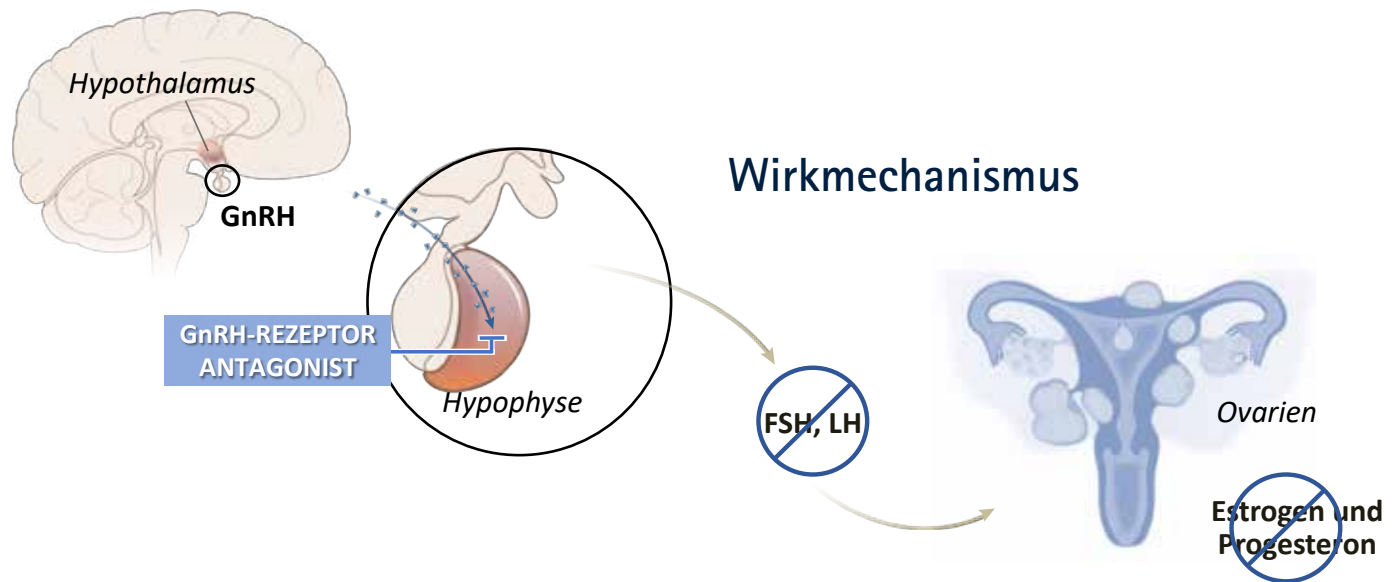
Diagnostik

Da der Uterus gut sonographisch darstellbar ist, können Myome grundsätzlich zuverlässig detektiert werden. Liegen viele Myome vor oder sind diese sehr groß, dann empfiehlt sich eine Magnetresonanztomographie von Becken und Abdomen.

Therapie

Wie bei der Endometriose gibt es bislang keine kausalen Therapien, daher stehen an erster Stelle die symptomatischen. Neben der Gabe von Tranexamsäure, die als anti-Fibronolytikum den starken Blutfluss bei Hypermenorrhoe reduzieren kann und der Eisensubstitution, können hormonelle Therapien zur Blutungskontrolle eingesetzt werden. Stehen Blutungsstörungen im Vordergrund und besteht kein aktueller Kinderwunsch kommen sowohl kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) als auch Progesteron-only pills (POP) zum Einsatz (off label use). Die Blutungsfreiheit steht hier im Vordergrund.

Auch eine lokale hormonelle Therapie kann solange die Myome das Cavum nicht deformieren in Erwägung gezogen werden. Da Myome Gestagen-abhängig wachsen, kann es zu einem Größenprogress der Myome kommen. Daher ist an sich die zentrale Downregulation mit GnRH-Analoga ein sinnvoller Therapieansatz – der auch über viele Jahre verfolgt wurde. Aufgrund der oben beschriebenen Nebenwirkungen ist die Behandlungsdauer zeitlich limitiert, und daher wurden GnRH-Analoga meistens präoperativ zur Größenreduktion und nicht zur Dauertherapie eingesetzt. Der 2012 zugelassene selektive Progesteronrezeptormodulator (SPRM) Ulipristalacetat war ein



Durchbruch in der Therapie der Myome, denn hier gab es nun erstmals eine Blockierung der myometrialen Progesteronrezeptoren und damit einen Rückgang der Myomvolumina. Zudem kam es rasch zur Amenorrhoe, ohne jedoch die ovarielle Östrogensynthese zu stören. Anfänglich wurden intermittierende 3-Monats-Zyklen verabreicht und wegen einer SPRM-induzierten zystischen Formation am Endometrium dann auch Abbruchblutungen zwischen den Zyklen eingeleitet. Innerhalb von 5 Jahren gab es in Europa und Kanada 900.000 Verschreibungen (Middelkoop et al., 2022). Es bahnte sich ein Paradigmenwechsel in der Therapie der Myome an. Der Stellenwert der operativen Therapie nahm deutlich ab. Letztendlich führte aber eine Medikamenten-induzierte Leberzellschädigung zur erneuten Prüfung von Ulipristalacetat, denn es waren Fälle von schwerer Leberzellschädigung aufgetreten, die in Folge eine lebensrettende Lebertransplantation erforderlich machten. Zur Risikominimierung gehörten eine Einschränkung der Indikation, eine Kontraindikation sowie der Hinweis auf Überwachung der Leberfunktion.

Der GnRH-Antagonist „Relugolix CT“ zeigte sich in klinischen Studien als effektive, nebenwirkungsarme Therapieoption bei der Behandlung von Myomen. Die Gabe führt relativ schnell auch zu einer deutlichen Reduktion des Blutvolumens bis hin zur Amenorrhoe, die Myom-assoziierten Unterbauchschmerzen konnten vermindert werden und das Uterusvolumen nahm signifikant ab. Im Vergleich zur Placebogruppe traten keine anderen unerwünschten Nebenwirkungen auf und die Knochen-dichte zeigte keine signifikante Verminderung (Al-Hendy et al., 2021). Relugolix CT ist in Deutschland seit Anfang 2021 zur Dauertherapie bei symptomatischen Myomen zugelassen.

Literatur

- Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, Krentel H, Janschek E, Exacoustos C, Malzoni M, Mueller M, Roman H, Condous G, Forman A, Jansen FW, Bokor A, Simeanea V, Hudelist G. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jul;100(7):1165-1175. doi: 10.1111/aogs.14099. Epub 2021 Mar 19.
- Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonçalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):318-32. doi: 10.1002/uog.15955. Epub 2016 Jun 28.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hagen N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. P ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. eCollection 2022. PMID: 35350465 MID: 27349699
- Linda C Giudice 1, Sawsan As-Sanie 2, Juan C Arjona Ferreira 3, Christian M Becker 4, Mauricio S Abrao 5, Bruce A Lessey 6, Eric Brown 7, Krzysztof Dynowski 8, Krzysztof Wilk 9, Yulan Li 3, Vandana Mathur 10, Qurratul Ann Warsi 3, Rachel B Wagman 3, Neil P Johnson 11. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Randomized Controlled Trial Lancet.* 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5.
- Diana Mansour 1, Axel Hofmann 2 3, Kristina Gemzell-Danielsson 4 A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding *Review Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):201-225. doi: 10.1007/s12325-020-01564-y. Epub 2020 Nov 27.
- Emma Giuliani 1, Sawsan As-Sanie 2, Erica E Marsh 1. Epidemiology and management of uterine fibroids *Review Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Apr;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102. Epub 2020 Feb 17.
- Mei-An Middelkoop 1, Maria E de Lange 2, T Justin Clark 3, Ben Willem J Mol 4 5 6, Pierre M Bet 7, Judith A F Huime 2, Wouter J K Hehenkamp 1 2 Evaluation of marketing authorization and clinical implementation of ulipristal acetate for uterine fibroids. *Review Hum Reprod.* 2022 May 3;37(5):884-894. doi: 10.1093/humrep/deac009.
- Ayman Al-Hendy 1, Andrea S Lukes 1, Alfred N Poindexter 3rd 1, Roberta Venturella 1, Claudio Villarroel 1, Hilary O D Critchley 1, Yulan Li 1, Laura McKain 1, Juan C Arjona Ferreira 1, Andria G M Langenberg 1, Rachel B Wagman 1, Elizabeth A Stewart 1 Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *Clinical Trial N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283.

Der GnRH-Antagonist bindet an humanen GnRH-Rezeptor mit hoher Affinität und supprimiert LH, FSH, und E2, und Progesteron.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner
Leitung Endometriosezentrum
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
<https://frauenklinik.charite.de/zentren/endometriosezentrum>

Das Endometriosezentrum der Charité wurde im Jahr 2000 gegründet. Mit über 1000 Konsultationen und mehr als 150 Endometriose-Operationen im Jahr ist das Endometriosezentrum der Charité eines der größten Zentren in Deutschland.

Inhalative Therapie bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Asthma bronchiale und COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) sind durch eine Verengung der Atemwege gekennzeichnet. Dabei sind hauptsächlich die kleinen Atemwege (Small Airways) mit einem Durchmesser von < 2 mm betroffen.

Asthma bronchiale und COPD sind unterschiedliche Erkrankungen, die beide in einer Verengung der Atemwege münden.

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege mit dauerhaft bestehender Überempfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen (z. B. bestimmte Allergene); COPD wird durch die dauerhafte, langjährige Einwirkung von schädigenden Einflüssen wie beispielsweise Zigarettenrauch oder Feinstaub verursacht. Im Gegensatz zu COPD-Patienten, bemerken Asthmatiker den ungünstigen Einfluss von Zigarettenrauch mit einer akuten Verschlechterung der Symptomatik sofort. Patienten mit COPD berichten häufig, den Rauch gut zu vertragen. Gezielte anamnestiche Fragen ermöglichen eine erste diagnostische Zuordnung, ob es sich um Asthma bronchiale oder COPD handelt:

Ist der Beginn der Erkrankung genau zu definieren?

Patienten mit Asthma können oft sehr genau beschreiben, wann die ersten Symptome auftraten. Bei COPD ist der Krankheitsbeginn oft schleichend und kann nur schwer auf einen bestimmten Zeitpunkt begrenzt werden.

Sind Allergien bekannt?

Asthma wird bei entsprechender genetischer Veranlagung durch äußere Reize (Allergie auslösende Substanzen in der Umwelt (Allergene)) ausgelöst.

Allergene spielen bei der Entstehung von Asthma also eine entscheidende Rolle. Patienten mit COPD leiden eher selten an Allergien oder Überempfindlichkeiten.

Raucher oder Nichtraucher?

Die Hauptursache für COPD stellt tatsächlich die längerfristige Inhalation von Zigarettenrauch dar. Wer an COPD leidet, kann meist über einen Tabakkonsum von 10 Jahren oder mehr berichten.

Wie beschreibt der Patient seine Symptomatik?

Erstickungsanfälle, Hustenattacken, Hustenanfälle und ähnliche Begriffe beschreiben einen belastenden Husten, der für Asthma typisch ist und auch nachts auftritt.

Abhusten, sich frei Husten und ähnliche Formulierungen deuten hingegen auf einen entlastenden Husten hin, der typisch für COPD ist.

Unterschiedliche Therapiekonzepte

Behandelt werden beide Erkrankungen mit den gleichen Medikamenten, die entweder atemwegserweiternd (Bronchodilatoren) oder entzündungshemmend wirken.

In der Regel werden Beta-2-Mimetika und Anticholinergika als atemwegserweiternde Wirkstoffe und Glucocorticoide sowie PDE-4-Hemmer als entzündungshemmende Substanzen eingesetzt.

Allerdings unterscheiden sich die Therapiekonzepte beider Atemwegserkrankungen fundamental. Bei Asthma steht immer die Entzündungshemmung im Vordergrund. Die dem Asthma zugrundeliegende Entzündung spricht sehr gut auf eine Behandlung mit Cortison an.

Inhalative Präparate, die eine atemwegserweiternde und eine entzündungshemmende Komponente aufweisen, gehören zur Standardtherapie bei Asthma bronchiale.

Da die Atemwege mit dem inhalierbaren Formulierungen direkt erreicht werden, enthalten moderne Präparate nur eine sehr geringe Dosis Glucocorticoide für eine wirksame Therapie.

Für eine stärkere Wirkung stehen diese Medikamente auch in höheren Dosierungen zur Verfügung. Reicht ein solches Präparat dennoch nicht aus, um die Asthmasymptome zufriedenstellend zu lindern, so kann als dritte Komponente eine weitere atemwegserweiternde Substanz angeraten werden. Die Anwendung gestaltet sich für den Patienten sehr unkompliziert, da Inhalatoren zur Verfügung stehen, die alle drei Wirkstoffe als Kombipräparat beinhalten. So kann der symptomatische Patient mit einem Atemzug eine Dreifachtherapie inhalieren.

Die weiter oben beschriebenen Wirkstoffe werden auch zur Behandlung einer COPD eingesetzt. Atemwegserweiternde Medikamente stellen die Basis einer jeden COPD-Behandlung dar. Bronchodilatoren können die Lungenfunktion verbessern, die Symptome lindern, die Lebensqualität erhöhen, die körperliche Belastbarkeit steigern und das Risiko für akute Exazerbationen reduzieren. Deshalb werden diese Wirkstoffe schon mit Diagnosestellung der COPD verordnet. Reicht ein atemwegser-



Dr. med. Justus de Zeeuw

weiternder Wirkstoff zur Öffnung der Atemwege nicht aus, so kann eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Wirkstoffen verwendet werden. Während die eine Substanz die Atemwege aktiv erweitert, verhindert die andere Substanz deren Verengung.

Die Frage, ob ein oder zwei Atemwegserweiternde Wirkstoffe eingesetzt werden sollten, hängt von der individuellen körperlichen Belastbarkeit des Patienten ab: Ist zügiges Gehen und Treppensteigen ohne Pausieren möglich, dann reicht zunächst die Behandlung mit einem Bronchodilatator aus. Ist Treppensteigen oder das Gehen auf gerader Strecke nur schwerlich möglich, dann werden nach dem Konzept der dualen Bronchodilatation Medikamente verordnet, die zwei Atemwegserweiternde Wirkstoffe enthalten.

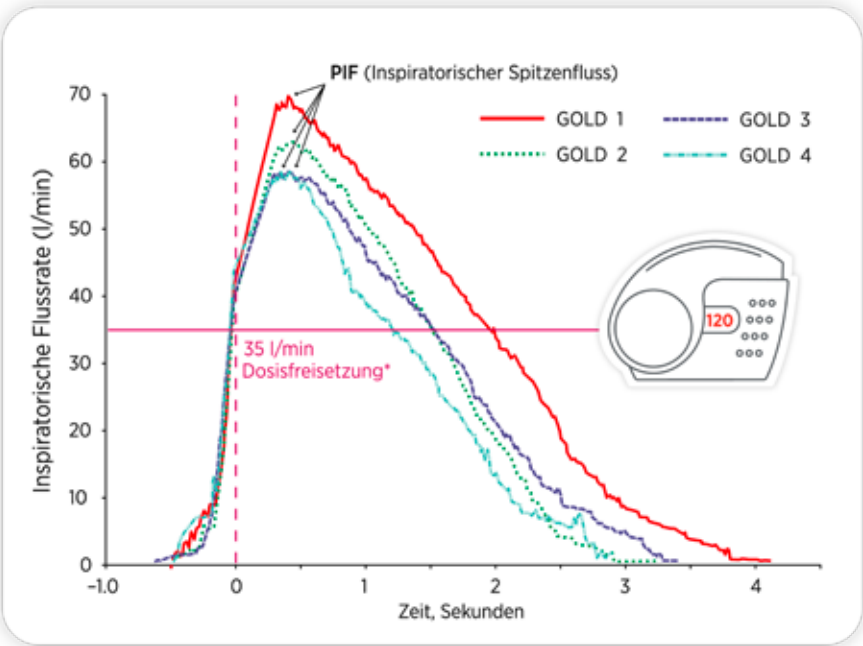
Inhalierbare Steroide haben auch bei COPD eine hohe therapeutische Relevanz. Sind Glucocorticoide beim Asthma die Basistherapie, werden sie für die Behandlung der COPD nur bei einer genau definierten Patientengruppe eingesetzt. Das wichtigste Kriterium stellt dabei die instabile COPD dar – trotz einer Kombinationstherapie treten weiterhin Exazerbationen auf. Exazerbationen sind durch vermehrte Luftnot, mehr Husten und mehr Auswurf gekennzeichnet, auch die Lungenfunktion wird schlechter. Häufig berichten Betroffene über vorausgegangene Atemwegsinfekte. Treten diese Exazerbationen unter einer Atemwegserweiternden Dauertherapie innerhalb von 12 Monaten auf, so ist der Einsatz inhalierbarer Steroide indiziert. Die entzündungshemmende Wirkung kann sowohl das Risiko für Exazerbationen als auch deren Häufigkeit reduzieren. Seit einigen Jahren stehen Kombipräparate zur Verfügung, die drei sich ergänzende Wirkstoffe enthalten: Zwei Atemwegserweiternde Komponenten und ein entzündungshemmendes Steroid. Diese Dreifach- oder Triple-Therapie macht die Behandlung der COPD besonders unkompliziert und effektiv: Mit nur einem Medikament gelingt gleichzeitig die doppelte Bronchodilatation und die Entzündungshemmung. Bei Patienten, die unter einer Kombination aus zwei Wirkstoffen weiter Exazerbationen durchleben, ist der Wechsel auf die Dreifachtherapie mit einigen Vorteilen verbunden: Die Symptome werden gelindert, die körperliche Belastbarkeit verbessert und gleichzeitig reduziert sich durch die Anwendung dieser Präparate die Häufigkeit von Exazerbationen. In zwei großen wissenschaftlichen Studien konnte belegt werden, dass die Triple-Therapie lebensverlängernd wirkt.

Das entzündliche Geschehen bei Asthma findet im Bronchialbaum in den großen und in den kleinen Atemwegen statt. Dabei ist die Dysfunktion der kleinen Atemwege (small airways dysfunction, SAD) mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert. Über 90 % aller Asthma-Patienten zeigen Hinweise auf eine SAD.

Auch bei COPD spielen die kleinen Atemwege eine zentrale Rolle. Entzündungen gelten als Ausgangspunkt für die Progression der Erkrankung und als Merkmal für Exazerbationen. Die Wirkstoffe Beclometason, Formoterol, Glycopyrronium erreichen durch eine extrafeine Formulierung eine hohe Deposition in den großen und kleinen Atemwegen.

Therapieziele

Die heute verfügbaren Medikamente ermöglichen eine mehrstufige Intensivierung der Therapie der COPD. Die Umstellung der Behandlung auf eine höhere Dosierung oder einen zusätzlichen Wirkstoff wird von einigen Patienten allerdings als Zeichen einer Verschlechterung wahrgenommen. Daraus leitet sich der Irrglaube ab, man könne mit geringeren Dosierungen oder dem Einsatz weniger Wirkstoffe ein „leichteres“ Stadium der Erkrankung erreichen. Tatsächlich ist es umgekehrt: Die Auswahl der Wirkstoffe richtet sich nach den Therapiezielen – völlig unabhängig vom Schweregrad. In den entsprechenden Leitlinien kommt deshalb der Lungenfunktion und damit dem Schweregrad der COPD kaum noch Bedeutung zu. Vielmehr sind die im Alltag auftretenden Symptome und die Häufigkeit von Exazerbationen die entscheidenden Aspekte für die Therapie. Ist jemand noch gut belastbar, zügiges Gehen und Treppensteigen sind – trotz Symptomatik – ohne Pause möglich, so ist ein einziger Atemwegserweiternder Wirkstoff die geeignete Therapie. Wird die Belastbarkeit durch die COPD eingeschränkt, dann werden zwei Atemwegserweiternde Substanzen eingesetzt, um eine maximale Bronchodilatation zu erreichen. Kommt es unter dieser Therapie weiterhin zu akuten Exazerbationen, wird die Behandlung um einen dritten, entzündungshem-



Quelle: Chetta A et al. BMC Pulm Med 2021; 21: 65

menden Wirkstoff ergänzt. Vollkommen unabhängig von der Krankheitsschwere, ist eine Behandlung mit mehreren Wirkstoffen mit dem Erreichen mehrerer Therapieziele verbunden. Für die Betroffenen ergeben sich durch die Triple-Therapie mehr Chancen auf eine Besserung der COPD.

Sowohl bei Asthma als auch bei COPD ist eine ausreichende Wirkstoffkonzentration am Wirkort von therapeutischer Relevanz. Über inhalierbare Medikamente kann mit niedrigsten Wirkstoffdosierungen eine effektive und direkte Wirkung in den Atemwegen erreicht werden. Das bedeutet weniger Nebenwirkungen bei höherem therapeutischem Nutzen. Dabei kommt es nicht nur auf die verwendeten Wirkstoffe an, sondern auch darauf, dass die Substanzen die Atemwege erreichen. Damit die Wirkstoffe ihre Therapieeffekte entfalten können, kommt dem Zusammenspiel von Device, galenischer Zubereitung und korrekter Inhalationstechnik eine wesentliche Rolle zu. Sind die Wirkstoffe besonders fein, können auch die kleinsten Atemwege erreicht werden. Etwas größere Laktosepartikel werden eingesetzt, damit der Patient bei der Inhalation einen Geschmack wahrnimmt und sicher ist, dass die Wirkstoffe aus dem Inhalator abgegeben wurden. Die erfolgreiche Anwendung kann außerdem über einen integrierten Inhalationszähler überprüft werden.

Flüssige Wirkstoffe sind als Suspension, als Co-Suspension oder als Lösung verfügbar.

Weiterhin muss zwischen Dosieraerosolen bzw. Sprühverneblern und Trockenpulverinhalatoren unterschieden werden. Je nach verwendetem Gerät gibt es bestimmte Techniken, die bei der Anwendung zu beachten sind. Daraus ergeben sich auch mögliche Fehlerquellen, die vermieden werden müssen. Dosieraerosole setzen die Wirkstoffe aktiv frei – beim Auslösen des Gerätes tritt eine Sprühwolke aus dem Mundstück aus. Dies erscheint auf den ersten Blick vorteilhaft, bedeutet aber auch, dass die Einatmung und das Auslösen des Gerätes zeitlich genau koordiniert werden müssen. Oft wird zu früh oder zu spät ausgelöst und es wird viel zu stark eingeatmet. Ein Großteil der Wirkstoffe verbleibt dann im Mund und verursacht unerwünschte Nebenwirkungen. Nur ein sehr geringer Teil der Wirkstoffe wird tatsächlich inhaliert und gelangt in die Atemwege. Intensive Schulung und regelmäßige Kontrolle der Inhalationstechnik sind erforderlich, um sicherzustellen, dass die Anwendung eines Dosieraerosols möglichst fehlerfrei gelingt.

Bei Trockenpulverinhalatoren wird die Freigabe der Wirkstoffe durch den Atemzug ausgelöst. Die Koordination von Auslösezeitpunkt und Einatmung entfällt also. Gleichzeitig ist es hier wichtig, tief einzuatmen, denn so wird sichergestellt, dass die Wirkstoffpartikel im Inhalator zu einem feinen Ne-

bel werden. Andererseits bremst ein eingebauter Widerstand die Geschwindigkeit dieses Nebels am Mundstück. So wird sichergestellt, dass die Wirkstoffe beim Einatmen langsam in die Lungen und die tiefen Atemwege gelangen. Während man bei Dosieraerosolen (unabhängig vom Grad der Einschränkungen bzw. dem jeweiligen Atemfluss) von einem Anteil von nur 10 bis 15 Prozent der Wirkstoffe ausgeht, der tatsächlich die kleinen Atemwege erreicht, liegt dieser bei Trockenpulver mit 30 bis 40 Prozent deutlich höher. Bisweilen berichten Patienten, dass sie bei der Verwendung eines Pulverinhalators das Gefühl haben, dass Wirkstoffpartikel im Mund verbleiben. Dieser Effekt ist beabsichtigt. Da der Patient den feinen Medikamentennebel nicht spürt, kann es zu Verunsicherung darüber kommen, ob die Wirkstoffe überhaupt freigesetzt wurden. Die Beimischung etwas größerer Laktosepartikel wirkt dem entgegen: Diese Partikel lagern sich auf der Zunge ab und erzeugen einen leicht süßlichen Geschmack.

Der Wirkstoffnebel, der so fein ist, dass man ihn kaum wahrnehmen kann, wird gleichzeitig inhaliert. Bei besonders stark verengten Atemwegen, wird von Patienten bisweilen befürchtet, dass eine kräftige Inhalation und somit die Anwendung eines Trockenpulverinhalators nicht mehr möglich sei. Das Gegenteil ist allerdings richtig: Von der Verengung der Atemwege ist vor allem die Ausatmung betroffen. Das Einatmen ist – besonders, wenn zuvor ruhig und tief ausgeatmet wurde – weiterhin gut möglich.

Wenn gleichwertige Präparate sowohl als Dosieraerosol als auch als Trockenpulver verfügbar sind, dann können auch Umweltaspekte für die Verwendung von Pulver sprechen: Dosieraerosole setzen im Laufe der Zeit (von der Produktion bis zur Abfallverwertung) mehr als zwanzigmal soviel Kohlendioxid (CO₂) frei wie Trockenpulver. Inzwischen empfehlen auch medizinische Fachgesellschaften, die Auswirkungen auf das Klima bei der Auswahl des Inhalators zu berücksichtigen.

Fazit

Durch die Auswahl einer geeigneten individuellen Therapie kann eine bessere Lebensqualität und eine längere Lebenserwartung erreicht werden. Dabei sollte die Medikation gut wirksam und gut verträglich sein. Durch eine inhalative Applikation können ausreichende Wirkstoffkonzentrationen im Bronchialsystem erzielt und systemische Nebenwirkungen reduziert werden. Die Inhalationstherapie mit drei synergetischen Wirkstoffen verbessert die Behandlung von Asthma und COPD.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Justus de Zeeuw
Pneumologische Praxis
Rolshover Str. 526
51105 Köln
www.gesundeshertz.de



Chronischer Tinnitus

Aktuelle Leitlinien – Therapieansätze

Chronischer Tinnitus ist ein häufig auftretendes Symptom des auditorischen Systems. Epidemiologische Studien gehen von einer Prävalenz von 3,5% für behandlungsbedürftigen chronischen Tinnitus aus. Eine kausale Therapie gibt es noch nicht, aber es werden zahlreiche Behandlungsstrategien zur Verbesserung des Belastungserlebens verfolgt. Eine strenge wissenschaftliche Bewertung dieser Verfahren ist unerlässlich. Auf der Grundlage der überarbeiteten S3-Leitlinie „Chronischer Tinnitus“ wurden die Haupttherapieansätze zusammengefasst.

Ergebnisse: Chronischer Tinnitus geht häufig mit Hörverlust einher, aber auch die durch das Ohrgeräusch verursachte psychische Belastung ist ein entscheidendes Element. Die empfohlene Behandlung umfasst neben einer fachkundigen Beratung (Counselling) psychotherapeutische Interventionen, insbesondere kognitive Verhaltenstherapie (mit Effektstärken von 0,54 bis 0,91 für die Verringerung des Tinnitusbedingten Leidensdrucks), und Maßnahmen zur Verbesserung des Hörvermögens. Es gibt keine ausreichenden Beweise für die Wirksamkeit medikamentöser Behandlung, Klang- und Musiktherapie und Neuro-modulation (Magnetstimulation oder Elektrostimulation).

Schlussfolgerung: Neben einer gründlichen und fundierten Diagnostik und Beratung sind die wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten für chronischen Tinnitus Counselling, spezifische kognitive Verhaltenstherapie und psychotherapeutische Interventionen auf Einzel- oder Gruppenbasis im Kontext multimodaler Therapieansätze sowie hörtherapeutische Maßnahmen (Hörgeräte, Hörtherapie, Cochlea Implantate). Zukünftige – vorzugsweise interdisziplinäre Forschung muss die Langzeiteffekte der Behandlungsoptionen unter besonderer Berücksichtigung der psychosomatischen Komorbidität untersuchen.

Tinnitus wird definiert als subjektiver Ton oder Geräusch infolge einer Dysfunktion im Hörsystem. Gehörschädigungen sind bei Tinnitus zu einem hohen Prozentsatz assoziiert; die individuelle Belastung entsteht aber vor allem über psychosomatische Begleitaspekte [1]. Es kommt nicht zu einem Wegfiltern der unbedeutenden, akustischen Dauerreize, sondern das Ohrgeräusch wird mit besonderer Bedeutung belegt und zu einer störenden Dauererscheinung, eine Habituation gelingt nicht.

Tinnitus ist ein weitverbreitetes Phänomen (mindestens 14 % der europäischen Bevölkerung sind betroffen). Die Behandlung des Tinnitus verursacht hohe Gesundheitskosten, vor allem wenn der Tinnitus als belastend erlebt wird (schwerer, dekompensierter Tinnitus in Europa 1–2 %: 1,0 % bei Männern und 1,4 % bei Frauen) [2].

Die Prävalenz von Tinnitus nimmt mit zunehmendem Alter und einer Verschlechterung des Hörvermögens deutlich zu. Die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens wegen Tinnitus steigt mit zunehmender Schwere der Symptomatik [2–4]. Die Belastung ist mehrdimensional und verstärkt über begleitende Hörphänomene wie Hyper- oder Dysakusis, internistische Komplikationen (z. B. Hypertonus) oder einen breiten Bereich psychosomatischer Komorbiditäten: depressive Störungen (Häufigkeit 37 %), Angststörungen (Häufigkeit 32 %), Stressreaktions- und Anpassungsstörungen sowie Somatoforme Störungen (Häufigkeit 27 %) [5–7].

Die Auswirkungen von Tinnitus auf das tägliche Leben sind aufgrund der damit verbundenen Komorbiditäten wie psychischen Problemen individuell sehr unterschiedlich [8].

S3-Leitlinie „Chronischer Tinnitus“

Aktuell werden zahlreiche Verfahren und medikamentöse Behandlungen in Beobachtungsstudien für Patienten eingesetzt, einige davon wissenschaftlich ausgewertet und in Fallstudien sowie randomisierten Studien (RCT) getestet. Die empirische Evidenz für viele dieser Ansätze ist jedoch schwach [9]. Dies ist unmittelbar relevant für die

aktualisierte deutsche Leitlinie „Chronischer Tinnitus“ für die klinische Praxis [7], die unter der Leitung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. entwickelt wurde. Die deutsche Leitlinie hat sich an der Europäischen Leitlinie für Tinnitus orientiert, diese weiterentwickelt [10] sowie neueste Forschungserkenntnisse involviert [11]. Die überarbeitete aktuelle deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Tinnitus ist nicht nur für Ärzte und Wissenschaftler, sondern auch für Betroffene verständlich.

Für die Praxisleitlinien wurden Methoden entsprechend der Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) genutzt. Die diagnostischen sowie therapeutischen Empfehlungen basieren auf einer systematischen Literaturrecherche in PubMed und der Cochrane Library von 2014 bis zum 31. Dezember 2020. Ausgangspunkt für die Aktualisierung war die Leitlinie von 2015 [1]. Neu identifizierte Studien wurden in die Tabellen aufgenommen. Basierend auf einer umfangreichen Literaturre-



Prof. Dr. med.
Birgit Mazurek



Prof. Dr. med.
Gerhard Hesse



Sehr häufig geht Tinnitus mit einem Hörverlust einher (in ca. 80 % der Fälle). Ein Hörverlust tritt nur selten plötzlich auf. Meist entwickeln sich Hörprobleme schleichend und bleiben deshalb zunächst unbemerkt. Bei Verdacht auf Hörverlust ist der Hals-Nasen-Ohren-Arzt der erste Ansprechpartner.

- Beeinträchtigung des Verhaltens:
Ein- und Durchschlafstörung, sozialer Rückzug, Isolation, Vermeidungsverhalten, Beziehungsstörung
- Störungen der Kommunikation:
Begleitende Hörminderung, Rekrutment (Verlust der Lautheitsanpassung bei Innenohrschwerhörigkeit), Beeinträchtigung der auditiven Wahrnehmung, Dysakusis, Hyperakusis
- Beeinträchtigung des physiologischen Stress-Reaktionssystems:
Myofasziale Dysbalance im Bereich der Halswirbelsäule, Verspannungen der Kiefer- und Kaumuskulatur, Bruxismus, craniomandibuläre Dysfunktion, Kopfschmerzen, Otalgie, Schläfrigkeit, vestibuläre Störung

cherche und daraus abgeleiteten Evidenztabellen, wurden Empfehlungen zu obligatorischen und ergänzenden Diagnoseverfahren für chronischen Tinnitus erarbeitet und ein Konsens erreicht. Daten zum gesundheitlichen Nutzen, zu unerwünschten Wirkungen und Risiken von therapeutischen Verfahren wurden systematisch gesammelt und bei der Formulierung berücksichtigt. Dabei enthält die Leitlinie Empfehlungen für die Behandlung von chronischem Tinnitus, der länger als 3 Monate andauert. Für die Behandlung von akutem Tinnitus, insbesondere in Verbindung mit oder als Folge eines Hörsturzes, empfiehlt die Leitlinie zum plötzlichen Hörverlust eine systemische oder intratympanische Cortisontherapie [12].

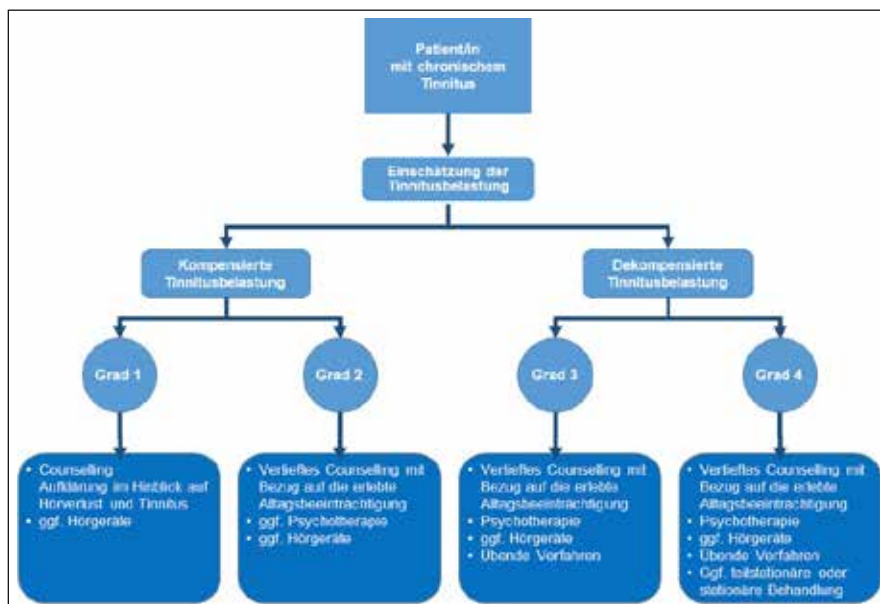
Multidimensionale Diagnostik

Die Behandlung des chronischen Tinnitus basiert auf einer fundierten Diagnostik, die eine Bewertung der audiologischen Eigenschaften des Ohrgeräusches und des Hörverlustes sowie der psychosomatischen Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) und anderen begleitenden Störungen vorsieht. Es werden die Auswirkungen des Tinnitus als Hörphänomen inklusive der Begleiterscheinungen auf verschiedene Bereiche der Lebensqualität zusammengefasst:

- Kognitiv-emotionale Reaktionen:
Verlust der Konzentration, Verlust der Kontrolle, Katastrophisierung, Resignation, dysfunktionale Gedanken, Beeinträchtigung der Lebensperspektiven, Verminderung der Lebensbewältigungsfähigkeiten, Verlust des Selbstwertgefühls, Hilflosigkeit

Ausgehend von den Auswirkungen des Tinnitus auf verschiedenen Ebenen werden konkrete diagnostische Empfehlungen abgeleitet. Neben der otorhinolaryngologischen Untersuchung mit Ohrmikroskopie des Trommelfells umfasst die Basisuntersuchung eine komplette audiometrische Untersuchung (Ton- und Sprachaudiometrie, Impedanzmessung) und die Bewertung des Tinnitus (Tinnitusfrequenz, Tinnituslautstärke). Als objektive Messung wird die Hirnstammaudiometrie (BERA) zum Ausschluss von retrocochleären Läsionen und des sehr seltenen Vestibularisschwannoms empfohlen, vor allem bei asymmetrischen Hörverlust und einseitigem Tinnitus. Zur Beurteilung der Funktion der äußeren Haarzellen des Innenohrs sollte die Messung von otoakustischen Emissionen (TEOAE und/oder DPOAE) erfolgen. Ergänzt wird dies durch grundlegende Untersuchungen des Gleichgewichtsorgans zur Feststellung von Spontan- oder Provokationsnystagmus sowie eine basale manuelle Untersuchung des Kauapparates und der Halswirbelsäule. Dabei sollten sich ergänzende diagnostische Verfahren individuell an der Anamnese und den Befunden der Basisuntersuchung orientieren. Die Tinnitus-Belastung wird mit validierten Fragebögen erfasst. Der am häufigsten verwendete Fragebogen nach Goebel und Hiller (TQ) erfasst die Tinnitusbelastung über einen Wert von 0-30 für eine leichte Beeinträchtigung, 31-46 für eine mäßige Beeinträchtigung, 47-59 für eine schwere Beeinträchtigung und 60-84 für den höchsten Grad der Beeinträchtigung.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Tinnitusbeeinträchtigung werden individuelle Therapiepfade vorgeschlagen (Abb. Behandlungspfade):



Behandlungspfade bei chronischem Tinnitus

Bei Grad 1 (kompensierter Tinnitus) wird ein ausführliches Counselling mit Beratung zu den Entstehungsmechanismen und Umgangsstrategien mit Tinnitus und Abklärung/Behandlung von eventuell vorhandenem Hörverlust empfohlen.

Bei Grad 2 wird eine umfassende HNO-ärztliche Beratung (Counselling) einschließlich des Umgangs mit resultierenden Einschränkungen im Alltag, falls erforderlich Psychotherapie oder der Ausgleich eines bestehenden Hörverlustes mit gegebenenfalls Verordnung von Hörgeräten angeraten.

Bei Grad 3 und 4 führt der Tinnitus zu dauerhaften Beeinträchtigungen im privaten und beruflichen Leben bis hin zur vollständigen Dekompensation mit Störungen im emotionalen, kognitiven und körperlichen Bereich. Hier wird neben der umfassenden Beratung Psychotherapie und Hörtherapie, ggf. teilstationär oder in stationärer Einrichtung, empfohlen.

Für viele der therapeutischen Ansätze, die in der neuen deutschen Praxisleitlinie zum

chronischen Tinnitus bewertet werden, insbesondere für medikamentöse Behandlung und geräteunterstützte Verfahren, findet sich keine ausreichende studienbelegte Evidenz. Sie sollten mit mittlerer bis hoher Evidenz für die Therapie NICHT eingesetzt werden: Mit starker Kontraindikation akustische Neuromodulation und Medikamente für Tinnitus (ausgeschlossen davon ist die medikamentöse Behandlung der Komorbiditäten wie z. B. Depression). Bei teilweise unklarer Studienlage werden sicher ausgeschlossen: Transkranielle Elektro- oder Magnetstimulation, transkutane oder invasive Stimulation des Vagus- oder Trigemini-nervs, ob allein oder in Kombination mit akustischer Stimulation.

Musik, bei der der Tinnitus-Frequenzbereich „ausgeklammert“ ist (Tailor-made notched music therapy –TMNMT- als Smartphone-App oder in Verbindung mit Hörgeräten erhältlich) erweist sich nicht wirksamer gegen Tinnitus als normale, unveränderte Musik. Bezüglich der Sound-Therapie wurden verschiedene Arten der Stimulation vorgeschlagen und getestet: Klänge, Geräusche, Hörscenen, usw. – aufgrund dieser Fülle von Methoden kann keine allgemeingültige positive Empfehlung ausgesprochen werden.

OFFEN bezüglich ihrer therapeutischen Wirksamkeit werden aufgrund der Studienlage aktuell die Tinnitus-Retraining-Therapie (TRT) und Musiktherapie bewertet. Die Empfehlung für TRT beschränkt sich auf die Langzeitanwendung (mindestens 12 Monate; dann ist TRT wirksamer als ein Tinnitus-Masker); Hörverlust und Hyperakusis müssen berücksichtigt werden. Es gibt gute Belege, dass die Verwendung eines Rauschgenerators generell und auch bei der TRT keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Und obwohl musiktherapeutische Techniken einen sinnvollen Ansatz im Hörtraining darstellen, gibt es bisher keine Studien, die die Wirksamkeit von Musiktherapie gegen chronischen Tinnitus nachweisen.

Eine sinnvolle und wirksame Behandlung des Tinnitus bleibt dennoch möglich. Die neue Leitlinie gibt evidenzbasierte Empfehlungen:

1 Beratung (Counseling):

Die Behandlung von chronischem Tinnitus basiert auf einer multidimensionalen und individuellen, fundierten Diagnostik. Umfassende, angstmindernde Beratung sollte bezüglich dieser Beurteilung erfolgen und die Grundlage der Behandlung jedes Patienten mit chronischem Tinnitus bilden. Sie umfasst die Erläuterung der Befunde nach Durchführung der in der Leitlinie beschriebenen diagnostischen Untersuchungen. Darüber hinaus zielt die Beratung auf die Vermeidung oder Berücksichtigung weiterer und/oder vorbestehender Komorbiditäten, indem Informationen über mögliche Interventionen zur Linderung des Tinnitus-spezifischen Leidensdrucks vermittelt werden.

Selbsthilfe als individuelles Beratungsangebot (auch online) kann als besondere und vertiefte Form der Beratung angesehen werden und ist damit – wenn professionell betreut – bei jedem Tinnituschweregrad zu empfehlen.

2 Hörgeräteversorgung und hörtherapeutische Maßnahmen

Zur Behandlung der begleitenden Schwerhörigkeit sollten Hörgeräte verordnet werden. Der Ausgleich eines bereits bestehenden Hörverlustes durch Hörgeräte ist eine Voraussetzung für die Gewöhnung an den Tinnitus und kann sich positiv auf den Grad der Tinnitus-Belastung auswirken. Eine spezifische Hörtherapie kann die Gewöhnung an den Tinnitus durch Training und Verstärkung der hemmenden Wirkung der Hörwahrnehmung verbessern.

Im Falle von schwerer Schwerhörigkeit oder Taubheit, auch wenn diese einseitig ist, sollte ein Cochlea-Implantat empfohlen werden. Auch für diese Methode gibt es gute Belege hinsichtlich der Tinnitus-habituation.

3 Psychologisch orientierte Therapieverfahren

Die wichtigsten verfügbaren Techniken zur weiteren Behandlung von mittel-schwergradigem (dekompensiertem) Tinnitus sind neben der Beratung die Tinnitus-spezifische kognitive Verhaltenstherapie und fundierte psychotherapeutische Interventionen – im Einzel- oder Gruppensetting, als alleinige Behandlung oder multimodal. Zahlreiche Studien in Bezug auf die Tinnitus-Belastung haben im Vergleich zu Wartelisten- und aktiven Kontrollgruppen die Wirksamkeit verhaltenstherapeutischer Interventionen gezeigt. Die Wirksamkeit wurde für verschiedene Formen der Verhaltenstherapie und, in begrenztem Umfang, auch für Internet-basierte Verhaltenstherapie hoch evidenz belegt. Diese therapeutischen Verfahren lindern den Tinnitus-Belastungsgrad, verbessern die Lebensqualität und können sich auch positiv auf Komorbiditäten wie Angstzustände und Depressionen auswirken.

4 (Teil-)stationäre Behandlung

Wenn Patienten mit schwerer bis sehr schwerer Dekompensation aufgrund von Tinnitus-bedingter Hilflosigkeit oder schwerer psychischer Komorbidität nicht ambulant behandelt werden können, kann eine teil- oder vollstationäre Behandlung empfohlen werden. Einschlägige Informationen erteilen Kostenträger oder Selbsthilfegruppen. Diese Behandlungen sollten von qualifiziertem Personal in einer personalisierten, interdisziplinären und multimodalen Form erfolgen.

Literatur

1. Zenner HP, Delb W, Kroner-Herwig B, Jäger B, Peroz I, Hesse G, Mazurek B, Goebel G, Gerloff C, Trollmann R, et al: On the interdisciplinary S3 guidelines for the treatment of chronic idiopathic tinnitus. HNO 2015, 63:419-427.
2. Biswas R, Lugo A, Akeroyd MA, Schlee W, Gallus S, Hall DA: Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study. Lancet Reg Health Eur 2022, 12:100250.
3. Trochidis I, Lugo A, Borroni E, Cederroth CR, Cima R, Kikidis D, Langguth B, Schlee W, Gallus S: Systematic Review on Healthcare and Societal Costs of Tinnitus. International Journal of Environmental Research and Public Health 2021, 18.
4. Tziridis K, Friedrich J, Brueggemann P, Mazurek B, Schulze H: Estimation of Tinnitus-Related Socioeconomic Costs in Germany. Int J Environ Res Public Health 2022, 19.
5. Goebel G, Hiller W: [The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire]. HNO 1994, 42:166-172.
6. Goebel G: Tinnitus – Often a Common Nuisance for Both Patients and Experts. HNO 1994, 42:2-3.
7. Mazurek B, Hesse G, Döbel C, Kratzsch V, Lahmann C, Sattel H: Clinical Practice Guideline: Chronic Tinnitus-Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int 2022.
8. Cederroth CR, Gallus S, Hall DA, Kleinjung T, Langguth B, Maruotti A, Meyer M, Norena A, Probst T, Pryss R, et al: Editorial: Towards an Understanding of Tinnitus Heterogeneity. Front Aging Neurosci 2019, 11:53.
9. Hesse G: Evidence and evidence gaps in tinnitus therapy. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2016, 15:Doc04.
10. Cima RFF, Mazurek B, Haider H, Kikidis D, Lapira A, Norena A, Hoare DJ: A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. HNO 2019, 67:10-42.
11. De Ridder D, Schlee W, Vanneste S, Londero A, Weisz N, Kleinjung T, Shekhawat GS, Elgoyhen AB, Song JJ, Andersson G, et al: Tinnitus and tinnitus disorder: Theoretical and operational definitions (an international multidisciplinary proposal). Prog Brain Res 2021, 260:1-25.
12. Plontke SK, Girdt M, Meisner C, Boselt I, Ludwig-Kraus B, Richter M, Rahne T: Efficacy and safety of systemic, high-dose glucocorticoid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Study protocol for a three-armed, randomized, triple-blind, multicenter trial (HODOKORT). HNO 2022, 70:30-44.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Birgit Mazurek
Direktorin Tinnituszentrum
Dr. phil. Dipl.-Psych.
Petra Brüggemann
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
<https://tinnituszentrum.charite.de>

■ Prof. Dr. med. Gerhard Hesse
Universität Witten/Herdecke
www.uni-wh.de
und
Tinnitus-Klinik Dr. Hesse
am Krankenhaus Bad Arolsen
Große Allee 50
34454 Bad Arolsen
www.tinnitus-klinik.net

Bei Fragen zu Hörgeräten, Einstellungen der Hörgeräte oder Gehörtherapien kann der Hörgeräteakustiker vor Ort der erste Ansprechpartner sein.
Weitere Informationen:
www.geers.de/rund-ums-hoeren
www.sonova.com

Digitale Gesundheits-App schließt Versorgungslücke bei chronischem Tinnitus

Etwa 2,7 Millionen Menschen in Deutschland leiden an einem chronischen Tinnitus³ und suchen oft vergeblich nach einer wirksamen Therapie. Eine evidenzbasierte und leitlinienkonforme Verhaltenstherapie bei chronischem Tinnitus ist nun mit einer digitalen Gesundheitsanwendung, der Kalmeda® Tinnitus-App möglich. Diese wurde auf Basis einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) von HNO-Ärzten und Psychologen entwickelt. Obwohl die KVT in den aktuellen Leitlinien zu chronischem Tinnitus als einzige Therapieoption eine starke Empfehlung mit hoher Evidenzstärke erhält, war es Patienten bisher oft nicht möglich, unmittelbar nach der Diagnose eine KVT zu beginnen. Kalmeda® schließt diese Versorgungslücke und reduziert dabei die Tinnitusbelastung für Patienten signifikant, was aktuelle Studienergebnisse belegen.

Ein Tinnitus ist meist ein subjektiv wahrgenommenes Geräusch, das aus einer fehlerhaften Hörverarbeitung resultiert.¹ Ohrgeräusche wie Rauschen, Brummen oder Pfeifen lassen sich nicht immer auf bestimmte Ursachen wie ein Knalltrauma, Ohrerkrankungen oder Kiefergelenksprobleme zurückführen – häufig ist Stress der Auslöser. Hinzu kommt, dass der Tinnitus selbst ebenfalls Stress bewirkt und es oft zu einer Eskalation kommt. Dieser Teufelskreis kann wiederum zu weiteren psychovegetativen Beschwerden führen.² Bei etwa 70 % der Betroffenen finden sich gehäuft psychiatrische und/oder psychosomatische Komorbiditäten, insbesondere Angststörungen, Depressionen und Schlafstörungen.³

Da die Geräuschwahrnehmung beim chronischen Tinnitus durch eine fehlerhafte Signalverarbeitung im Gehirn entsteht, sollte hier angesetzt werden – insbesondere weil emotionale Reaktionen unterbewusst ablaufen und nicht willkürlich beeinflusst werden können.

Behandlung durch kognitive Verhaltenstherapie

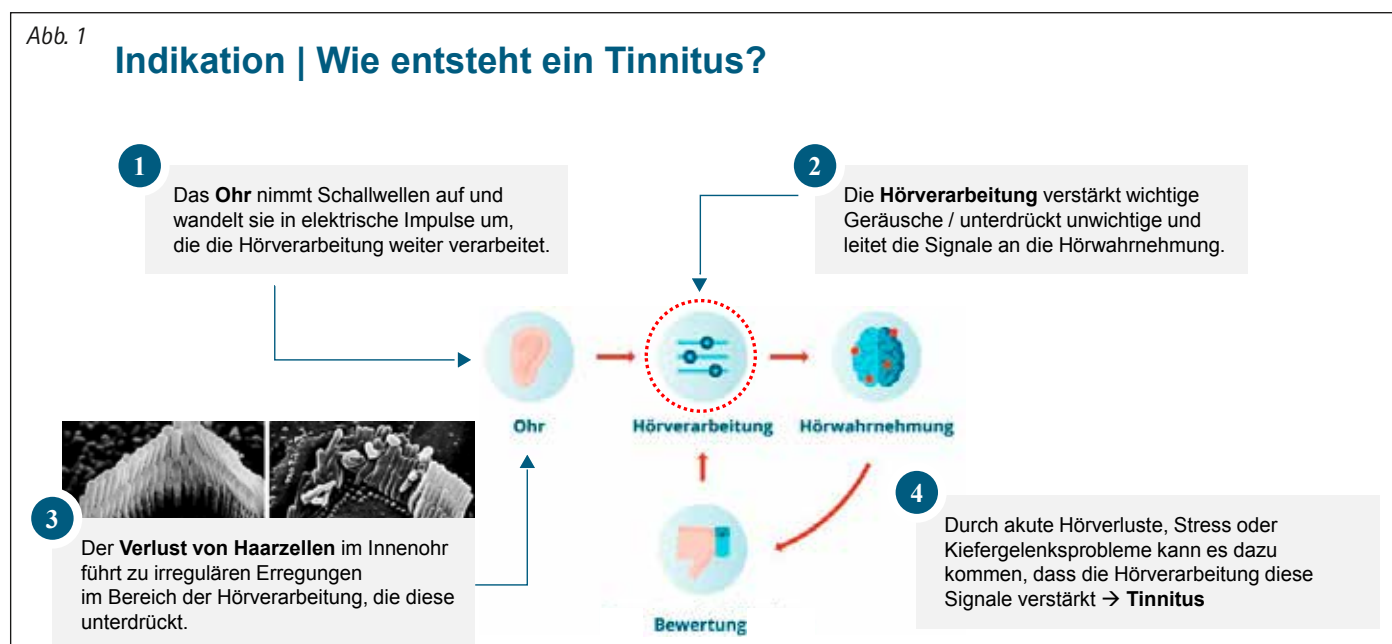
Bei der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) handelt es sich um eine spezielle Form der Psychotherapie. Anders als bei der klassischen Psy-

choanalyse setzt die KVT auf eine Problemlösung im Hier und Jetzt. Sie wird vor allem bei Depressionen sowie Angst- und Zwangsstörungen angewandt, hat sich aber ebenso für die Behandlung von Tinnitus oder chronischen Schmerzen bewährt. Grundidee ist das Bewusstmachen von negativen Einstellungen, emotionalen Bewertungen sowie Denk- und Verhaltensmustern. Der Gedanke dahinter: Nicht die Dinge selbst erschweren das Leben, sondern die Bedeutung, die ihnen beigemessen wird. Ziel ist es deshalb, das eigene Verhalten zu überprüfen und durch hilfreiche Einstellungen zu ersetzen. Darauf aufbauend erlernen Patienten Methoden, um die neugewonnenen Denkweisen auch im Alltag umzusetzen.

Nationale sowie internationale Leitlinien sprechen sich insbesondere für die kognitive Verhaltenstherapie als evidenzbasierte Behandlung bei chronischem Tinnitus aus. Aktuelle Daten führten dazu, dass die KVT in den neuen europäischen Leitlinien als einzige Behandlungsoption mit einem hohen Evidenzgrad für Wirksamkeit und Sicherheit gilt und mit einer starken Empfehlung ausgewiesen ist.⁴ Die Wirksamkeit dieser Therapie ist dabei auch für webbasierte Verfahren in Publikationen gesichert: Aktuelle Studien^{5, 6} und Meta-Analysen⁷ bestätigen, dass klassische face-to-face-Verhaltenstherapien und in-

Abb. 1

Indikation | Wie entsteht ein Tinnitus?



Verbesserung der Tinnitusbelastung nach 3 Monaten LSMeans ± SE (ANCOVA)

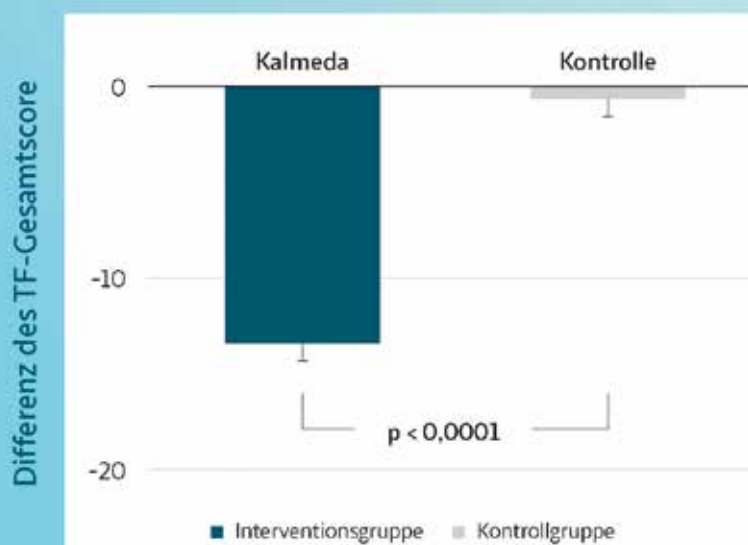


Abb. 2: Klinische Studie belegt eine hoch-signifikante Verbesserung des (TF)-Gesamtscores.

ternetbasierte Verhaltenstherapien bei Tinnitus etwa gleich effektiv sind⁵.

Digitale Therapieoption via Tinnitus-App

Die Tinnitus-App Kalmeda® basiert auf dem Züricher Ressourcenmodell und der Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT) und kombiniert dabei eine digitale, kognitive Verhaltenstherapie mit medizinischer Wissensvermittlung und Entspannungsübungen. Ziel ist es Bewältigungsstrategien im Umgang mit dem Tinnitus zu vermitteln und zu stärken. Das Übungsprogramm besteht aus 5 Level mit jeweils 9 Etappen, die aufeinander aufbauen: Aufmerksamkeitslenkung, Entspannung, Selbstwirksamkeit, Akzeptanz und Achtsamkeit. Dabei muss sich der Patient über interaktive Module intensiv mit den Inhalten der Therapie auseinandersetzen. Die im Laufe des Programms aufgebauten Hilfen bilden eine Art „Werkzeugkoffer“, um negative Denkmuster und Verhaltensmuster durch positive zu ersetzen.

Entwickelt wurde Kalmeda® von einem HNO-Facharzt und Tinnitus-Experten in Zusammenarbeit mit einem Psychologen. Die Tinnitus-App wurde als eine der ersten digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen. Damit steht Patienten mit einem chronischen Tinnitus erstmals die Behandlung durch eine KVT zur Verfügung, denn bei einem chronischen Tinnitus ohne psychische Erkrankung war die Verordnung einer KVT auf Rezept bisher nicht möglich.

Studienergebnisse belegen Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Gesundheits-App in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung und des damit einhergehenden positiven Versorgungseffekts wurde in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (RCT) nachgewiesen.⁸ Ihre Wirksamkeit konnte an 187 Teilnehmern eindrucksvoll belegt werden: Die Tinnitusbelastung wurde nach einer dreimonatigen kognitiven Verhaltenstherapie signifikant verbessert – unabhängig von Patientenalter und Tinnitusdauer. Psychische Belastungen wie Depressionsneigung und Stresserleben konnten ebenso effektiv reduziert werden. Mit der Studie wurde erstmals gezeigt, dass eine jederzeit verfügbare digitale Anwendung und

von den Krankenkassen erstattete Verhaltenstherapie für Patienten mit chronischem Tinnitus eine hochsignifikante Wirkung hat. Die Lücke, die bisher zwischen den Forderungen der wissenschaftlichen Leitlinien und der Versorgungsrealität bestand, wurde damit geschlossen.

Anwendung auf Kassenrezept

Kalmeda® ist von Entwicklungsbeginn an als Medizinprodukt mit einer hohen Datensicherheit konzipiert worden und erfüllt alle gesetzlichen Richtlinien der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Die Gesundheits-App wurde in die Regelerstattung der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen – so können Ärzte ihren Patienten Kalmeda® auf Kassenrezept verordnen. Die Patienten reichen das Rezept bei ihrer gesetzlichen Krankenversicherung ein und erhalten einen Code zur Freischaltung der Therapie Kalmeda® kann vom Arzt einmal pro Quartal und bis zu viermal budgetneutral und zuzahlungsfrei verordnet werden.

- 1 Pilgramm M et al., HNO aktuell 1999, 7:261–265
- 2 S3-Leitlinie „Chronischer Tinnitus“ 2021, AWMF-Registernr. 017/064
- 3 Ebd.
- 4 Cima RFF et al., HNO 2019, 67 (Suppl 1): S10–S42
- 5 Weise C et al., Psychosomatic medicine, 2016; 78(4):501–10
- 6 Nyenhuis N et al., Cognitive behaviour therapy, 2013; 42(2):127–138
- 7 Andersson G et al., World psychiatry, 2014; 13:288–295
- 8 Zusammenfassung und Abschlussbericht der Studie: <https://www.kalmeda.de/fachkreise/tinnitus-studie>

Informationen

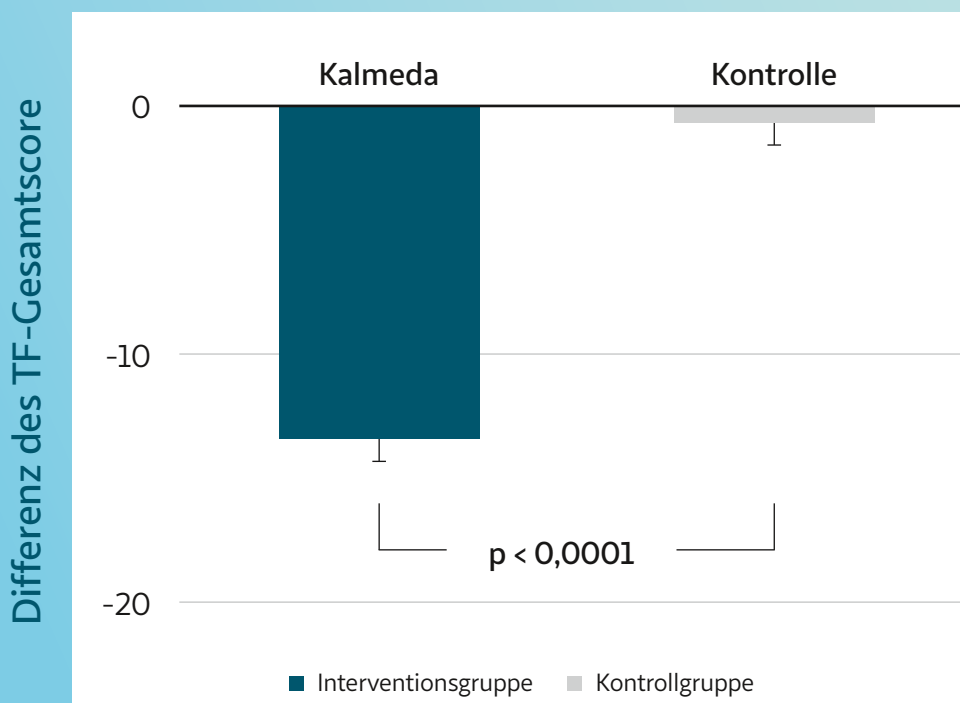
■ Weitere Informationen
www.kalmeda.de

Kalmeda



Wirksame Tinnitus-Therapie
per App.

Verbesserung der Tinnitusbelastung **nach 3 Monaten**
LSMeans \pm SE (ANCOVA)



Mehr Lebensqualität – weniger Tinnitusbelastung

Kalmeda® ist die einzige digitale kognitive Verhaltenstherapie (KVT) bei chronischem Tinnitus auf Rezept. Damit steht Ihren Tinnitus-Patienten erstmals eine evidenzbasierte, digitale KVT zur Verfügung, die sich optimal in den Alltag Ihrer Patienten integrieren lässt.

- ➔ **Wirksamkeit in RCT Studie belegt:** Hoch-signifikante Verbesserung des (TF)-Gesamtscores, unabhängig von Alter, Geschlecht und Dauer des Tinnitus
- ➔ **Leitlinienbasiert:** KVT erhält als einzige Therapieoption eine starke Empfehlung mit hoher Evidenzstärke (S3 Leitlinie „Chronischer Tinnitus“)
- ➔ **100% erstattungsfähig und budgetneutral**



Erfahren Sie mehr zur Studie, Infomaterial und Testzugang unter:
kalmeda.de/fachkreise

Powered by

POHL BOSKAMP