ÖAZ
SPEZIAL
Österreichische Ärztezeitung
12a | 25. Juni 2020

Rare Diseases

Kompetenz in Medizin und Gesundheit

www.aerzteverlagshaus.at

VERLAGSHAUS DER ÄRZTE

Österreichische Ärztezeitung

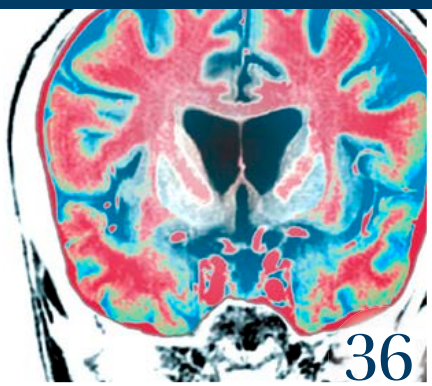
MEDIZIN popular

Journal für Ernährungsmedizin

BÜCHER

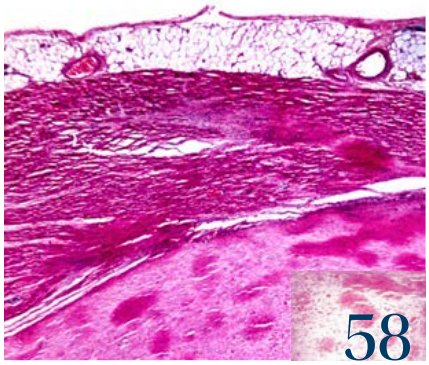
Narkolepsie Typ 1

Trotz der sehr krankheitsspezifischen Symptome wird die Diagnose oft erst nach Jahren gestellt.



Morbus Huntington

M. Huntington ist die häufigste erbliche Form von Chorea in westlichen Ländern.



Kardiale Amyloidose

In der Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose gab es in den letzten Jahren weitreichende Entwicklungen.

Inhalt

5 **Editorial**

6 **Narkolepsie Typ 1**

12 **X-chromosomale Hypophosphatämie**

14 **Pulmonal-arterielle Hypertonie**

20 **Hämophilie**

24 **Von-Willebrand-Syndrom**

26 **Cystische Fibrose**

28 **Systemische juvenile idiopathische Arthritis**

32 **Idiopathische Lungenfibrose**

36 **Morbus Huntington**

38 **Autoinflammationsstörungen**

41 **Hypoparathyreoidismus**

44 **Polycythaemia vera**

48 **Alpha1-Antitrypsin-Mangel**

54 **Hereditäres Angioödem**

58 **Kardiale Amyloidose**

62 **Akromegalie**

64 **Lysosomale Speicherkrankheiten**

IMPRESSUM:

Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: 01 512 44 86-0 // **Auflage:** 34.000 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Dr. Erwin Rebhandl // **Projektorganisation:** Marion Wangler, MA // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter, Jessica Görz // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © **Coverfoto:** iStock; **Foto Editorial:** OBGAM – OÖ Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin // **Mit freundlicher Unterstützung von:** Actelion, Akcea Therapeutics, Amyloidosis Austria, AOP Orphan, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Dr. Falk, Kyowa Kirin, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, Symptomsuche und Vertex. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 71 bis 74 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; dennoch sind sie natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

Ich freue mich sehr, dass die „Österreichische Ärztezeitung“ wieder eine Spezialausgabe zu „Seltenen Erkrankungen“ herausgibt. Als Präsident des Vereins AM PLUS - Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit und der OBGAM (OÖ Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin) liegt mir die Auseinandersetzung mit dieser Thematik besonders am Herzen. Wir hören von Betroffenen oft, dass es teilweise Jahre gedauert hat, bis die richtige Diagnose gestellt wurde. Diese Zeitverzögerung ist bedenklich, zumal es für viele dieser seltenen Erkrankungen heute schon wirksame Therapien gibt.

Allgemeinmediziner kommen im Schnitt ein- bis zweimal im Jahr mit seltenen Erkrankungen in Berührung, gerade deswegen ist es wichtig, Ärzte bei einer raschen Diagnosefindung zu unterstützen.

Laut WHO sind weltweit über 30.000 Krankheiten bekannt; davon zählen etwa 8.000 zu den sogenannten Orphan Diseases. Allein in Österreich sind circa 400.000 Menschen von einer seltenen Erkrankung betroffen. In der Summe betrachtet erscheint diese Erkrankungsgruppe aufgrund dieser Zahlen dann doch nicht so klein – zumal die Zahlen auch kontinuierlich steigen.

Viele Patienten mit seltenen Erkrankungen stehen oft vor einem sehr langen Irrweg bis zur richtigen Diagnosefindung. Unzählige Arztbesuche, Fehldiagnosen, Arztwechsel und fehlgeschlagene Therapien später wird die „korrekte“ Diagnose oft durch Zufallsbefund erfasst. Online gibt es bereits Tools, die Allgemeinmediziner, Internisten und Pädiater bei der Diagnosestellung unterstützen sollen. Unter anderen gilt die Datenbank www.symptomsuche.at von AM PLUS als hilfreiches Werkzeug. Verdachtsfälle frühzeitig zu erkennen, bei unklaren Symptomen an seltene Erkrankungen zu denken und dementsprechend an Spezialisten und Spezialzentren weiterzuleiten, ist eine wesentliche Aufgabe der Allgemeinmedizin, der Kinderheilkunde und vielen anderen Fachbereichen.

In dieser Spezialausgabe der „Österreichischen Ärztezeitung“ finden Sie hervorragende Fachartikel in übersichtlicher Form, die Ihnen einen Einblick in das außergewöhnliche Spektrum der Orphan Diseases geben. Beiträge über interessante Krankheitsbilder wie Narkolepsie, systemische juvenile idiopathische Arthritis, Hämophilie und Akromegalie und zahlreiche andere geben Ihnen einen Überblick über Symptome, Diagnostik und Therapie. Sie erhalten so wertvolle Informationen für Ihre tägliche Arbeit mit Patienten.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre und viel Informationsgewinn.

Dr. Erwin Rebhandl
Arzt für Allgemeinmedizin in Haslach/Mühl
Präsident von AM Plus und der OÖ Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (OBGAM)

© OBGAM - OOe. Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

Narkolepsie Typ 1

Trotz der sehr krankheitsspezifischen Symptome wie exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexien wird die Narkolepsie Typ 1 oft erst nach einigen Jahren erkannt. Eine frühzeitige Diagnose und suffiziente Symptomtherapie ist für die meist jungen Patienten essentiell.

Die Narkolepsie hat einen chronischen Verlauf und beginnt oft bereits im jugendlichen Alter; die Prävalenz liegt bei etwa 0,05 Prozent. Das häufigste initiale Symptom ist die exzessiv gesteigerte Tagesschläfrigkeit. Kurze Schlafepisoden am Tag werden zumeist als erholsam empfunden. Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie sollte von Schläfrigkeit durch Schlafmangel oder durch andere schlafassoziierte Erkrankungen wie etwa das obstruktive Schlafapnoesyndrom und von Erschöpfung oder Antriebsstörungen im Zusammenhang mit anderen, auch psychiatrischen, Erkrankungen unterschieden werden. Neben der exzessiven Tagesschläfrigkeit treten bei der Narkolepsie Typ 1 (bis 2014 auch als Narkolepsie mit Kataplexie bezeichnet) Kataplexien, Schlaflähmungen und hypnagoge Halluzinationen auf. Trotz dieser sehr krankheitsspezifischen Symptome ist die Diagnose der Narkolepsie oft verzögert und dauert oft mehr als sechs Jahre, da spezifische Symptome der Narkolepsie häufig nicht in ihrem gesamten Umfang erfragt und erfasst werden. Betroffene haben bis zur Diagnosestellung häufig schon viele Arztkontakte mit internistischen, endokrinologischen und psychiatrischen Untersuchungen absolviert.

Bis zur Diagnose der Narkolepsie dauert es oft mehr als sechs Jahre.

Pathophysiologie

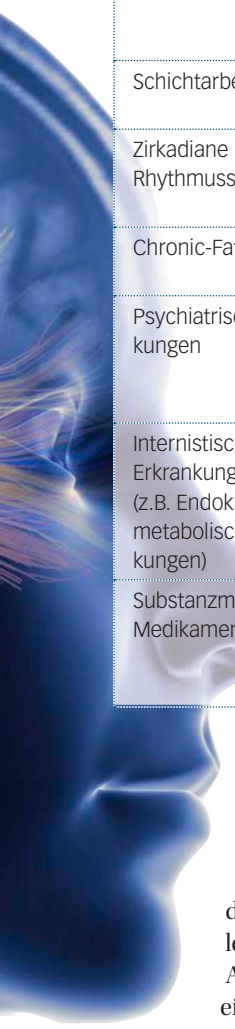
Pathophysiologisch sind viele Symptome der Narkolepsie durch den Verlust hypocretinerger Zellen des dorsolateralen Hypothalamus erklärbar. Dieser spezifische Zelluntergang unterliegt mit hoher Wahrscheinlichkeit einer autoimmunologischen Reaktion. Der Zusammenhang zwischen rezenten Infektionen und dem Auftreten von Narkolepsie konnte bereits

© Pasieka/Science Photo Library

Tab. 1: Differentialdiagnosen der erhöhten Tagesschläfrigkeit (EDS)

Differentialdiagnose	Polysomnographie	MSLT	Symptom-Tagesschläfrigkeit
Narkolepsie Typ 2 (NT2)	SOREM möglich, Nachtschlaf-fragmentierung, mgl. PLMS, RBD	MSL: ≤ 8 min. SOREMP: ≥ 2	EDS, Fehlen von Kataplexien, fakultative Symptome wie bei NT 1 möglich
Idiopathische Hypersomnie	Kontinuierlicher, wenig unterbrochener Schlaf, verlängerte Schlafzeit	MSL: ≤ 8 min. SOREMP: ≤ 1	EDS oft mit ausgeprägten Startschwierigkeiten am Morgen
Schlafmangel-Syndrom	Physiologisches Schlafprofil, ggf. Tiefschlafrebound, hohe Schlafeffizienz (>90%)	Kurze MSL, SOREM kann falsch positiv vergleichbar wie bei Narkolepsie auftreten	Während Phasen mit ausreichendem Schlaf keine EDS (z.B. Wochenende, Urlaub)
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	Fragmentiertes Schlafprofil durch respiratorische Ereignisse, häufiger Schlafstadienwechsel	Kann ähnlich sein wie bei der NT1/NT2 Verändert sich nach Therapie-Einleitung	EDS ähnlich wie bei Narkolepsie möglich auch mit imperativem Einschlafen CAVE: das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom kann auch komorbid zur Narkolepsie auftreten
Schichtarbeiter-Syndrom	Verzögertes Einschlafen, Früherwachen möglich	MSL kann verringert sein mit SOREM möglich	Kombination von Ein- und Durchschlafstörungen und EDS
Zirkadiane Rhythmusstörungen	Verzögertes oder vorverlagertes Einschlafen bei sonst normalem Schlafprofil	MSL verringert möglich, meist kein SOREM	Einschlafstörungen und-/oder Frühschlaf in Kombination mit morgendlichen Startschwierigkeiten bzw. Früherwachen
Chronic-Fatigue-Syndrom	Schlaffragmentierung möglich	MSL kann verringert sein auch mit SOREM	Permanente Erschöpfung, kein imperatives Einschlafen
Psychiatrische Erkrankungen	In Abhängigkeit von Medikation verändertes Schlafprofil möglich, verzögertes Einschlafen, Früherwachen	MSL kann auch ≤ 8 min sein, SOREM ≥ 2 kann auftreten (v.a. bei Depressionen)	Häufig Antriebsstörung, Startschwierigkeiten am Morgen, oft kein imperatives Einschlafen, wenn Einschlafen eher permissiv
Internistische Erkrankungen (z.B. Endokrinopathien, metabolische Erkrankungen)	Kann normales Schlafprofil zeigen	MSL kann verringert sein, meist kein SOREM	Oft Erschöpfung
Substanzmissbrauch/ Medikamentengebrauch	In Abhängigkeit der zugrundeliegenden Substanz Schlafatmungsstörungen, Schlafbewegungsstörungen	MSL kann auch ≤ 8 min sein, SOREM ≥ 2 kann auftreten (v.a. bei Depressionen)	In Abhängigkeit der Substanz (Dauererschöpfung, Imperatives Einschlafen,) Permissives Einschlafen

EDS: exzessive Tagesschläfrigkeit; MSL: Mittlere Einschlaflatenz; SOREM: Sleep onset REM



2009 durch erhöhte Antistreptolysin-Antikörper beim Auftreten der Narkolepsie Typ 1 gezeigt werden. Weitere Faktoren, die auf den hohen Einfluss des Immunsystems auf die Entstehung der Narkolepsie hinweisen, sind der Nachweis verschiedener Autoantikörper; ob allerdings spezifische Antikörper eine primäre Rolle für die Entstehung spielen oder sekundär gebildet werden, ist bisher nicht abschließend geklärt. 2018 gelang es erstmals, spezifische T-Zellen (CD4+T-cell), die eine Reaktivität gegenüber hypocretinergen Zellen zeigten, im Blut von Narkolepsie-Patienten nachzuweisen. Der Nachweis einer prädisponierenden HLA-Klasse II-Konstellation ist bereits seit 1997 bekannt: Eine HLA-Konstellation HLA DQB1*0602 liegt bei über 95 Prozent der Patienten mit Narkolepsie Typ 1 »

vor. Darüber hinaus konnte in einer Genom-weiten Assoziationsstudie ein Polymorphismus im T-Zell-Rezeptor alpha nachgewiesen werden, der eine wichtige Rolle für die Antigenpräsentation spielt.

Diagnostik

Liegt der klinische Verdacht auf eine Narkolepsie vor, sollte eine weiterführende schlafmedizinische Untersuchung mittels Polysomnographie und multiplem Schlaflatenztest (MSLT) zur Messung der mittleren Einschlaflatenz erfolgen. Typisch im MSLT sind das Auftreten von mindestens zwei Sleep-Onset-REM-Schlaf (SOREM)-Episoden und der Nachweis einer mittleren Einschlaflatenz von ≤ 8 Minuten. Es werden dabei SOREM-Episoden während des MSLTs und der Polysomnographie berücksichtigt. Eine HLA-Typisierung hat aufgrund einer geringen Sensitivität und Spezifität ausschließlich ergänzenden diagnostischen Charakter und kann nicht alleinstehend zur Diagnostik herangezogen werden. Die Bestimmung des Hypocretins im Liquor kann zu einer Bestätigung einer Narkolepsie Typ 1 bei unklaren oder untypischen Krankheitsverläufen durchgeführt werden. Die Bestimmung sollte dabei mit einem Radioimmunassay (RIA) durchgeführt werden. Mittlerweile ist das Hypocretinlevel im Liquor in die Diagnosekriterien der Narkolepsie Typ 1 eingegangen.

Zu den Differentialdiagnosen zählen etwa Narkolepsie Typ 2 (NT2), Idiopathische Hypersomnie, Schlafmangel-Syndrom, Chronic-Fatigue Syndrom oder obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (Tab. 1). Zur Differenzierung zirkadianer Störungen oder dem Nachweis von Schlafmangelsyndromen sollte eine 14-tägige Aktigraphie durchgeführt werden; andere einen nicht erholsamen Nachtschlaf begründenden Erkrankungen sollten mittels Polysomnographie ausgeschlossen werden.

Therapie

Die medikamentöse Behandlung der Narkolepsie sollte zunächst das im Vordergrund stehende Symptom adressieren. Zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit werden neben Stimulanzien wie Modafinil, Methylphenidat oder Amphetaminen seit 2015 auch der in Europa zugelassene inverse Histaminrezeptor-Agonist Pitolisant eingesetzt, der auch eine antikataplektische Wirksamkeit zeigt. Natriumoxybat wurde initial als Antikataplektium zugelassen, zeigt aber auch eine Verbesserung des Nachtschlafes und wirkt damit sekundär auch auf die Verbesserung der Tagesschläfrigkeit. Seit diesem Jahr ist Solriamfetol, ein selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, zur Behandlung der exzessiv gesteigerten Tagesschläfrigkeit, ohne Effekte auf Kataplexien zugelassen. Zur Behandlung der Kataplexien werden neben Natriumoxybat Antidepressiva wie Clomipramin und Venlafaxin eingesetzt, wobei Clomipramin das einzig zugelassene Antidepressivum ist (Tab. 2).

Die medikamentöse Therapie sollte immer durch verhaltensmodifizierende und sozialmedizinische Strategien ergänzt werden. Dazu zählen u.a. Tagschlafphasen von 20 bis 30 Minuten, regelmäßige Nachtschlafphasen, körperliche Aktivität, ausgewogene Ernährung, Verzicht auf große Mengen Kohlenhydrate. Zu einer umfassenden Narkolepsiebehandlung gehört außerdem eine Sozial- und Berufsberatung.

> Die medikamentöse Behandlung der Narkolepsie sollte zunächst das im Vordergrund stehende Symptom adressieren.

Auch wenn es sich bei der Narkolepsie pathophysiologisch hochwahrscheinlich um einen immunvermittelten Prozess handelt, haben Untersuchungen immunmodulierender Therapien bisher zu keinen überzeugenden Ergebnissen und Behandlungsempfehlungen geführt. Ob dies daran liegt, dass das Target der Therapie bisher nicht ausreichend bekannt ist oder die Erkrankung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns schon zu weit fortgeschritten ist, ist Inhalt wissenschaftlicher Untersuchungen. Für Frauen mit Kinderwunsch wird, falls dies vertretbar ist, zu einem Absetzen der vigilanzsteigernden und antikataplektischen Therapie bereits vor der Konzeption geraten. Unter Einnahme von Modafinil sollten Frauen im gebärfähigen Alter darüber aufgeklärt werden, dass die Wirksamkeit eines oralen Kontrazeptivums beeinträchtigt werden kann und eine zusätzliche sichere Verhütungsmethode nötig ist. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen während der Einnahme von Modafinil während der Schwangerschaft.

Mit zunehmendem Wissen des neuroimmunlogischen Einflusses in der Pathophysiologie dieser seltenen Erkrankung ist auf eine baldige kausale Therapie zu hoffen. Dazu ist das frühe Erkennen der Erkrankung jedoch essentiell. Da die Patienten häufig jung sind, ist eine frühzeitige Identifikation, Diagnosesicherung, und suffiziente Therapie essentiell, um die Teilnahme am sozialen und Arbeitsleben zu sichern.

Literatur bei den Verfasserinnen

Dr. Anna Heidbreder, Univ. Prof. Dr. Birgit Högl
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Tab. 2: Medikamentöse Therapieoptionen bei Erwachsenen

Indikation	Präparat	Durchschnittliche Tagesdosis	Wirkprinzip Nebenwirkungen	Praktische Hinweise
Tagesschläfrigkeit				
	Modafinil	100-400 mg	Verstärker der dopaminergen Signaltransmission Häufigste Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, psychiatrische Nebenwirkungen (Aggressivität, Angst), Übelkeit, Insomnie	Einnahme am Morgen und am Mittag, Eindosierung über 2-3 Wochen bis 400 mg verteilt auf 2 Tagesdosen à 200 mg möglich Einnahme bei Bedarf: 100 mg möglich In Einzelfällen Dosis bis max. 600 mg möglich
	Methylphenidat	5-30 mg	Verstärker der Dopaminausschüttung Häufigste Nebenwirkungen: Tachykardie/Hypertonie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Insomnie	Einnahme am Morgen, Beginn mit 10-20 mg (morgens und mittags mgl.) Maximale Dosis von 60 mg sollte nicht überschritten werden CAVE: Aufzeichnungspflicht für Suchtgifte
	Pitolisant	4,5-36 mg	Inverser Histaminrezeptor-Agonist Häufigste Nebenwirkungen: Insomnie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Reizbarkeit, Schwindel, Depressionen, Tremor	Einnahme einmal täglich am Morgen, Eindosierung über 3-4 Wochen Startdosis 9 mg pro Tag, im Verlauf Steigerung bis 36 mg
	Solriamfetol	75-150 mg	Selektiver Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Häufige Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Nasopharyngitis, Insomnie, Mundtrockenheit, Appetitverlust	Einmalige Einnahme am Tag, morgens beginnend mit 75 mg, aufdosierbar auf 150 mg Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency): 12.02.2020 *Erwartete Verfügbarkeit in Österreich: Sommer 2020*
Tagesschläfrigkeit und Kataplexien				
	Natriumoxybat	4,5-9,0 g	GABA-B Rezeptor-Agonist Häufigste Nebenwirkungen: Übelkeit, Schwindel, Enuresis, Schlafwandeln, Überhangsymptomatik, Angst	Einnahme am Abend und in der Nacht, verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte im Abstand von 2,5-4 Std. (z.B. 22:00 und 2:00 Uhr) Beginnend mit 2x2,25 g pro Nacht CAVE: nur zugelassen für die Narkolepsie Typ 1 Aufzeichnungspflicht für Suchtgifte
	Pitolisant	4,5-36 mg	Siehe oben	Siehe oben
Kataplexien				
Antidepressiva		Clomipramin 10-75 mg	Trizyklisches Antidepressivum	Clomipramin kann mit 10 mg begonnen werden und maximal bis 75 mg aufdosiert werden (meist sind 10-25 mg/Tag ausreichend)
		Reboxetin 4-12 mg*	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)	NARI, SNRI, SSRI, sollten am Morgen eingenommen werden CAVE: bei abruptem Absetzen von Antidepressiva kann es zum Status cataplecticus kommen
		Venlafaxin 37, 5-300 mg*	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	
		Fluoxetin 20-60 mg* Citalopram 10-75 mg*	Selektiver-Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	
			Häufige Nebenwirkungen (in Abhängigkeit des Präparates): Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Insomnie, gastrointestinale Beschwerden, Gewichtszunahme	

Für die Stratifizierung der Therapie spielen zudem folgende Aspekte eine wesentliche Rolle: 1. Alter des Patienten, 2. mögliche Begleiterkrankungen und vor allem 3. das im Vordergrund stehende Symptom. * Offlabel Use

X-chromosomale Hypophosphatämie

Bei der X-chromosomalen Hypophosphatämie führt die konstante Verminderung des Serumphosphats zu einer Störung des Aufbaus mineralisierter Gewebe. Die initialen Symptome stellen meist Deformitäten der unteren Extremität bei Gehbeginn im Kleinkindalter dar.

Im Erwachsenenalter beeinträchtigen chronische Schmerzen und Gelenksarthrosen die Lebensqualität.

Phosphatdiabetes steht für eine Gruppe seltener, genetischer Erkrankungen, die mit ausgeprägtem chronischen Phosphatverlust und dadurch bedingten progressiven rachitischen Veränderungen einhergehen. Die häufigste Form, X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphatemic rickets, XLH, OMIM #307800) wird durch Veränderungen im PHEX-Gen verursacht und tritt mit einer Prävalenz von circa 1:100.000 auf. Durch die Mutationen im PHEX-Gen kommt es zur Dysregulation des wichtigsten Regulatorhormons des Phosphathaushaltes, des Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). FGF23, welches hauptsächlich im Knochen produziert wird, steuert direkt die renale Rückresorption von Phosphat als auch die Aktivierung von Vitamin D und kontrolliert so die wichtigsten Mechanismen zur Beibehaltung eines stabilen Serumphosphatwerts trotz großer Schwankungen der nutritiven Zufuhr und des Verbrauchs im Sinne des Knochenaufbaus. Neben XLH zählen autosomal-dominante und rezessive Formen zum Formenkreis des Phosphatdiabetes, jedoch mit einer deutlich geringeren Prävalenz. Eine erworbene Form des Phosphatdiabetes stellt die „Tumor-induzierte Osteomalazie" dar, die durch paraneoplastische FGF23-Synthese gekennzeichnet ist.

Sämtliche Formen des Phosphatdiabetes zeichnen sich durch einen klinisch ähnlichen Phänotyp aus, der durch die konstante Hypophosphatämie zu einer Störung des Aufbaus mineralisierter Gewebe führt. Deformitäten der schwerkraftbelasteten unteren Extremität bei Gehbeginn stellen meist die initiale Symptomatik dar, die in weiterer Folge durch typische Laborbefunde wie Hypophosphatämie und erhöhter Harnphosphatausscheidung zur Diagnose führt. Das Symptomspektrum umfasst außerdem Zahnabszesse, Kraniosynostosen sowie Arnold-Chiari-Malformationen und Syringomyelie als seltene Komplikationen. Im Erwachsenenalter beeinträchtigen oft chronische Schmerzen, Weichteilverkalkungen und frühzeitige Gelenksarthrosen die Lebensqualität massiv.

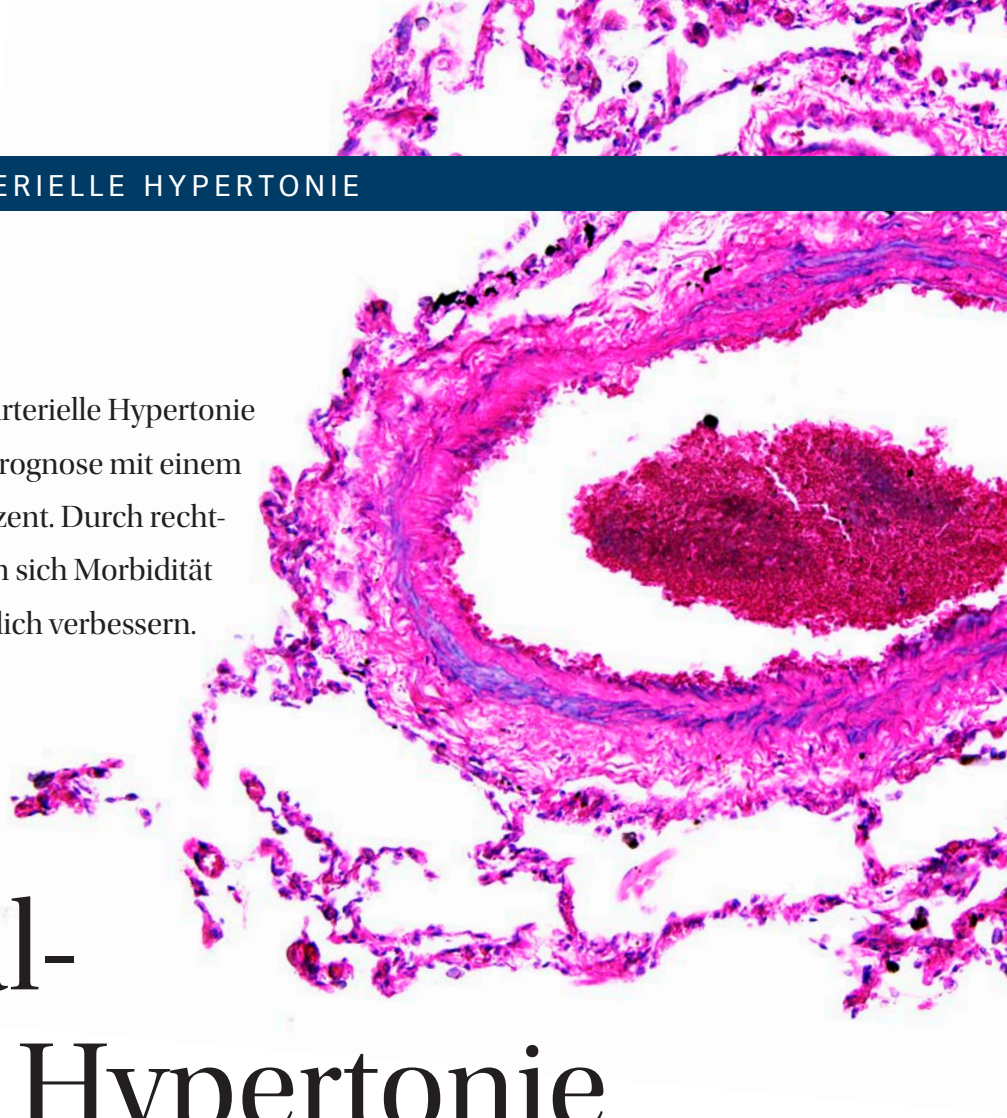
Die konventionelle Behandlung von Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie erfolgt mit oralen Phosphatsalzen sowie aktiven Vitamin D-Derivaten. Mögliche Komplikationen einer zu hohen Dosis wie Nephrokalzinose oder Hyperparathyreoidismus müssen gegen zu geringe Wirkung bei Unterdosierung abgewogen werden. Mit der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Burosumab gegen humanes FGF23 steht eine direkt in den Pathomechanismus eingreifende Therapie zur Verfügung. Burosumab inaktiviert FGF23 und steigert somit die renale Phosphatrückresorption. Der Antikörper wird in zweiwöchentlichem Intervall subkutan verabreicht und macht die Verabreichung von Phosphatsalzen und aktivem Vitamin D obsolet.

Die Betreuung von pädiatrischen und adulten Patienten mit Phosphatdiabetes bedarf eines spezialisierten, multidisziplinären Teams und umfasst orthopädisches, endokrinologisches, zahnärztliches sowie neurochirurgisches Monitoring in Kombination mit funktionellen Therapien.

Literatur bei den Verfassern

Dr. Adalbert Raimann, Univ. Prof. Dr. Gabriele Häusler
Expertisezentrum für seltene Knochenerkrankungen, Störungen der Mineralisation und seltene Wachstumsstörungen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

© Zephyr/Science Photo Library



Unbehandelt hat die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) eine ungünstige Prognose mit einem Drei-Jahres-Überleben von 58 Prozent. Durch rechtzeitige spezifische Medikation lassen sich Morbidität und Mortalität einer PAH deutlich verbessern.

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Epidemiologie

Während die pulmonale Hypertonie (PH), allgemein definiert über eine Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf, als Folge von Linksherz- und Lungenerkrankungen insgesamt sehr häufig ist (ein Prozent der Gesamtbevölkerung, > zehn Prozent der 65-Jährigen), ist der Subtyp pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) eine seltene Erkrankung, an der sieben bis 27 per Million Menschen leiden (Orpha: 422). Wurde diese Erkrankung früher vorwiegend bei Frauen zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr diagnostiziert, so beträgt in europäischen Patientenregistern das durchschnittliche Alter nun 50 Jahre, mit weitgehend ausgeglichenen Geschlechtsverhältnissen bei höherem Manifestationsalter.

Pathophysiologie und Genetik

Die präkapilläre Form der PH, die PAH, geht mit einem erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand durch progressives und obstruktives Remodeling der kleinsten pulmonal-arteriellen Gefäße einher. Es kommt zu erhöhter Endothelapoptose, zu Hyperplasie der glatten Muskelzellen (Abb. 2) und sogenannten „plexiform lesions“ mit Entzündungszellen. In der Folge entwickelt sich eine Druckbelastung des rechten Herzens. Entsprechend können bildgebende Veränderungen der Morphologie und der Funktion des rechten Herzens ein indirekter Hinweis auf eine pulmonal-vaskuläre Erkrankung sein. Der pathognomonische Umbau pulmonaler Gefäße wird durch genetische Faktoren, Infekte, Medikamente wie amphetaminhaltige Appetitzügler und Autoimmunerkrankungen begünstigt, was sich auch in der klinischen Klassifizierung der PAH widerspiegelt (Tab. 1). Bei 20 Prozent der Patienten mit idiopathischer PAH und bis zu 80 Prozent der familiären Fälle können hereditäre Mutationen nachgewiesen werden. Insgesamt sind bereits 12 kausale Gene und sieben weitere Kandidaten-Gene für die Entstehung einer PAH bekannt. Führend sind hierbei Mutationen im BMPR2-Gen. Bei anamnestisch Nasenbluten, mukokutanen Teleangiektasien oder viszeralen Malformationen ist auch an die Möglichkeit einer PAH bei einem hereditären hämorrhagischen Teleangiektasiesyndrom zu denken (mit Mutationen in ALK-1 oder Endoglin). Bei kindlicher Manifestation dominieren Mutationen in TBX4, die auch mit einer kleinen Patella einhergehen (klinisch gekennzeichnet durch ein häufiges „Aushüpfen“ der Kniescheibe). Eine genaue Familienanamnese ist daher hilfreich. Trügerisch ist, dass all die genannten Gene mit variabler Penetranz autosomal-dominant vererbt werden. Beispielsweise führen BMPR2-Mutationen bei Frauen in 42 Prozent zur Ausprägung einer PAH, bei Männern nur in 14 Prozent. Der Sonderform

© Dr Gary Gaugler/Science Photo Library

Der Goldstandard zur Diagnose ist weiterhin die invasive Abklärung mittels Rechtsherzkatheter.

„pulmonale veno-okklusive Erkrankung" (PVOD) kann eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im EIF2AK4-Gen zu Grunde liegen. Es wird daher empfohlen, Patienten mit idiopathischer PAH, familiärer PAH, PVOD oder Medikamenten-assoziierter PAH eine genetische Abklärung anzubieten.

Klinik

Die klinischen Symptome der PAH sind unspezifisch. Führend ist anamnestisch das Symptom der Belastungsluftnot, begleitet von Müdigkeit, Erschöpfungsgefühl, thorakalem Druckgefühl, Herzrasen sowie Ohnmacht/Synkopen und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit Beinödemen im fortgeschrittenen Stadium. Ein lauter zweiter Herzton, gestaute Halsvenen oder ein Systolikum (Trikuspidalinsuffizienz) können im Status erhoben werden. Die unspezifischen Symptome führen wie in der Fallvignette geschildert, trotz steigender Awareness, immer noch zu einer Diagnoseverzögerung bis über ein Jahr.

Diagnose

Eine systematische, rasche Abklärung von Belastungsluftnot und plausible Zuordnung nach Vorliegen aller Befunde ist die wichtigste Voraussetzung zur Frühdiagnose. Weiters werden Risikogruppen wie beispielsweise Patienten mit systemischer Sklerose regelmäßig gescreent. Bei der Erstabklärung im niedergelassenen Bereich können ein Thorax-Röntgen (dilatierte zentrale Pulmonalarterien, prominentes Pulmonalsegment, angehobene Rechsherzsilhouette), ein EKG mit Rechtstyp und „right ventricular strain" (Abb. 1), und ein erhöhter NT-proBNP-Wert bereits Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie liefern. Die transthorakale Echokardiographie stellt den wichtigsten Screening-Test bei Verdacht auf eine PAH dar. Dabei werden morphologische Rechtsherzbelastungszeichen erhoben und der pulmonal-arterielle Druck kann abgeschätzt werden (PAP). Allerdings ist hier auch eine falsch-negativ Rate beziehungsweise Überschätzung in 25 bis 33 Prozent möglich. Der Goldstandard zur Diagnose ist weiterhin die invasive Abklärung mittels Rechtsherzkatheter (RHK). Der pulmonale Mitteldruck bei gesunden Probanden überschreitet in Ruhe selten einen Wert von 14 mmHg. Die Ergebnisse der Ausmessungen bei der RHK differenzieren zwischen einer postkapillären, präkapillären oder gemischten Form der pulmonalen Hypertonie. Laut der letzten PH-Weltkonferenz (Nizza 2018) lautet die hämodynamische Definition der präkapillären PH: mPAP > 20mmHg, PAWP ≤ 15mmHg, PVR ≥ 3 Wood-Einheiten. Eine spezifische Therapie wird aber entsprechend der vorliegenden Datenlage erst ab einem mPAP ≥ 25mmHg begonnen.

Nach Bestätigung der pulmonalen Hypertonie wird gemäß der WHO in Abhängigkeit von Ätiologie, Pathomechanismus und Hämodynamik in fünf Gruppen klassifiziert. Die Gruppe I umfasst die PAH mit ihren Subtypen (Tab. 1) und zeichnet sich durch ausgeprägte pulmonal-vaskuläre Veränderungen aus (Abb. 2). Die Gruppe II erfasst PH bei Linksherzerkrankungen, die Gruppe III PH bei Lungenerkrankungen oder chronischer Hypoxie. Die Gruppe IV beinhaltet PH bei Lungenarterienobstruktionen, wie beispielsweise eine chronisch thromboembolische PH (CTPH), die durch einen Nachweis von Perfusionsdefekten in der Lungenszintigraphie diagnostiziert wird und einen

Tab. 1: Klinische Klassifikation der PAH

1.1	Idiopathische PAH (IPAH)
1.2	Hereditäre PAH (HPAP)
1.3	Medikamenten- und Toxin-induzierte PAH
1.4	PAH assoziiert mit:
	1.4.1 Kollagenosen
	1.4.2 HIV-Infektion
	1.4.3 portaler Hypertension
	1.4.4 kongenitaler Herzerkrankung
	1.4.5 Schistosomiasis
1.5	PAH mit Langzeitansprechen auf Kalzium-Kanal-Inhibitoren (CCI)
1.6	PAH mit venöser/kapillärer Beteiligung (pulmonal veno-okklusive Erkrankung, PVOD)
1.7	Persistierende pulmonal-arterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

Quelle: modifiziert nach G. Simonneau et al.

»

Fallvignette

Eine 37-jährige Frau mit einem BMI von 39,4 kg/m² wendet sich wegen Beinödemen und Atembeschwerden an ihren Hausarzt. Während der zweiten Schwangerschaft hatte sie 20 kg an Gewicht zugenommen. Sie erhält zunächst eine Venenabklärung und ein Diuretikum. Die Kurzatmigkeit wird initial als mäßige Dekonditionierung interpretiert, steht allerdings im Verlauf zunehmend im Vordergrund. Sechs Monate nach der Erstvorstellung ist die Patientin aufgrund von Atemnot nicht mehr in der Lage ein Stockwerk zu bewältigen. Der Hausarzt rät ihr zur Gewichtsabnahme und Sport. Nach längerem Zuwarten kontaktiert die Patientin einen Internisten, der sie aufgrund einer pathologischen transthorakalen Herzechokardiographie (TTE) an das nächstgelegene Krankenhaus zuweist (repräsentatives TTE und EKG siehe Abb. 1). Nach Evaluierung im peripheren Krankenhaus erfolgt nach weiteren sechs Wochen eine Zuweisung an ein PAH-Zentrum. Dort wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, die eine höchstgradige PAH diagnostiziert (pulmonal arterieller Mitteldruck 70mmHg). Die Patientin ist zu diesem Zeitpunkt bereits bei geringer Anstrengung präsynkopal. Entsprechend ESC/ERS-Klassifizierung zeigt sich eine idiopathische PAH mit Hochrisikoprofil. Unter stationärer Beobachtung wird eine duale spezifische PAH-Therapie eingeleitet und in der Folge auf eine spezifische Tripletherapie erweitert. Unter engmaschigem Therapiemonitoring lässt sich erfreulicherweise ein gutes Therapieansprechen verzeichnen. Die genetische Untersuchung weist eine kausale BMPR2-Mutation nach. Erst nach Aufklärung über die Diagnose wird der Patientin die Familiarität bewusst: Onkel und Tante väterlicherseits waren im Alter von Anfang 40 an unklarer Herzerkrankung verstorben, retrospektiv wohl an familiärer PAH.

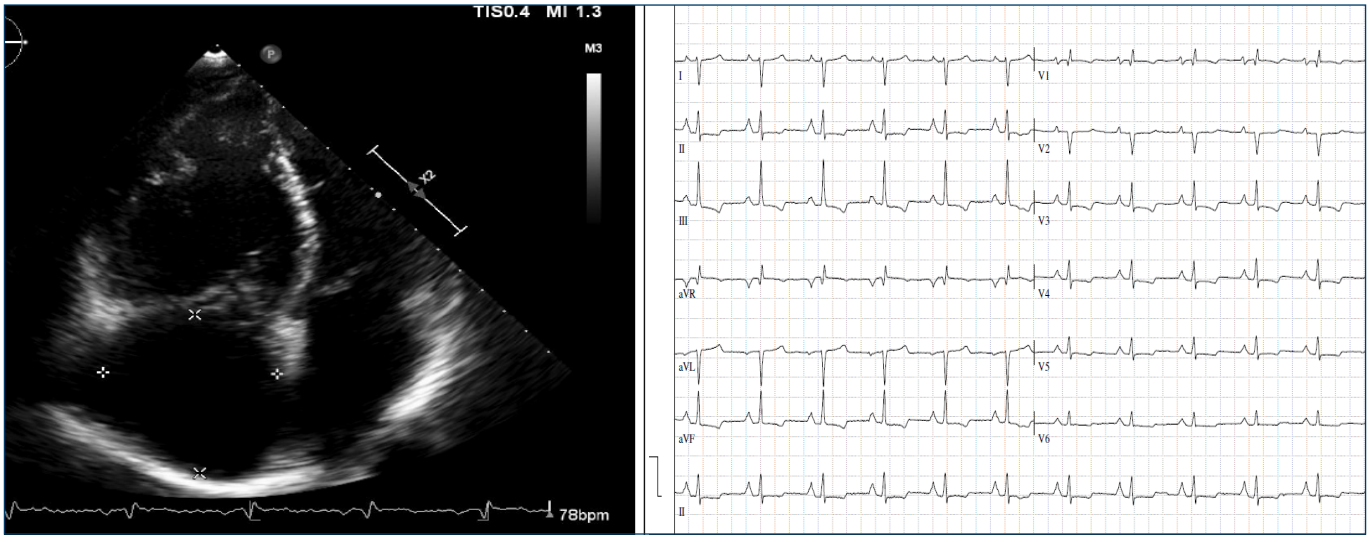
alternativen Therapiealgorithmus aufweist. Schließlich umfasst die Gruppe V PH mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen.

Eine PAH ohne eine assoziierte Grunderkrankung wird als idiopathische PAH (IPAH) bezeichnet. Als assoziierte PAH (APAH) gelten vorwiegend eine PAH bei Kollagenosen, bei portaler Hypertension, eine PAH bei HIV-Infektion und eine PH bei Links/Rechts-Shuntvitien (Tab. 1). Die Diagnostik und Differenzierung der pulmonalen Hypertonie ist einem Expertenzentrum mit multidisziplinärer Struktur vorbehalten.

Therapie

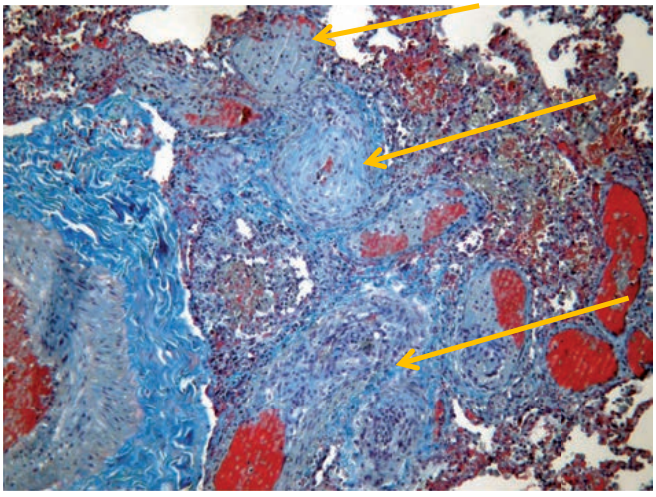
Unbehandelt hat die PAH eine ungünstige Prognose mit einem Drei-Jahres-Überleben von 58 Prozent. Die gezielte medikamentöse Therapie zur Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes ist nur für die hämodynamisch gesicherte PAH und zum Teil für die inoperable CTPH zugelassen.

Therapeutisch stehen weltweit 14 zugelassene Medikamente zur Verfügung. Hierzu zählen Endothelinrezeptorantagonisten (ERA), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i), lösliche Guanylatzyklase-Stimulatoren (sGC), Prostanoide und nicht-prostanoide Prostanoidrezeptor (IP)-Agonisten. Zusätzlich kommen hochdosierte Kalziumantagonisten zum Einsatz, die allerdings nur für knapp zehn Prozent der IPAH-Patienten nach Nachweis einer Vasoreagibilität indiziert sind. Therapiewahl, Einleitung und Überwachung sollen laut Leitlinien an Expertenzentren erfolgen.



© IMI Klinik Innsbruck

Abb. 1: 37-jährige Frau mit Anamnese von Kurzatmigkeit über ein Jahr mit Präsynkopen und Pausieren bei einem Stockwerk. Echokardiographisch zeigt sich eine schwere Rechtsherzbelastung. Im EKG fallen ein Rechtstyp und ein „Right ventricular strain" auf.



© Prof. Dr. W. Rabl, Gerichtsmedizin Innsbruck

Abb. 2: Postmortem Lungenhistologie eines achtjährigen Buben mit PAH, schweres obstruktives pulmonalvaskuläres Remodeling (Pfeil).

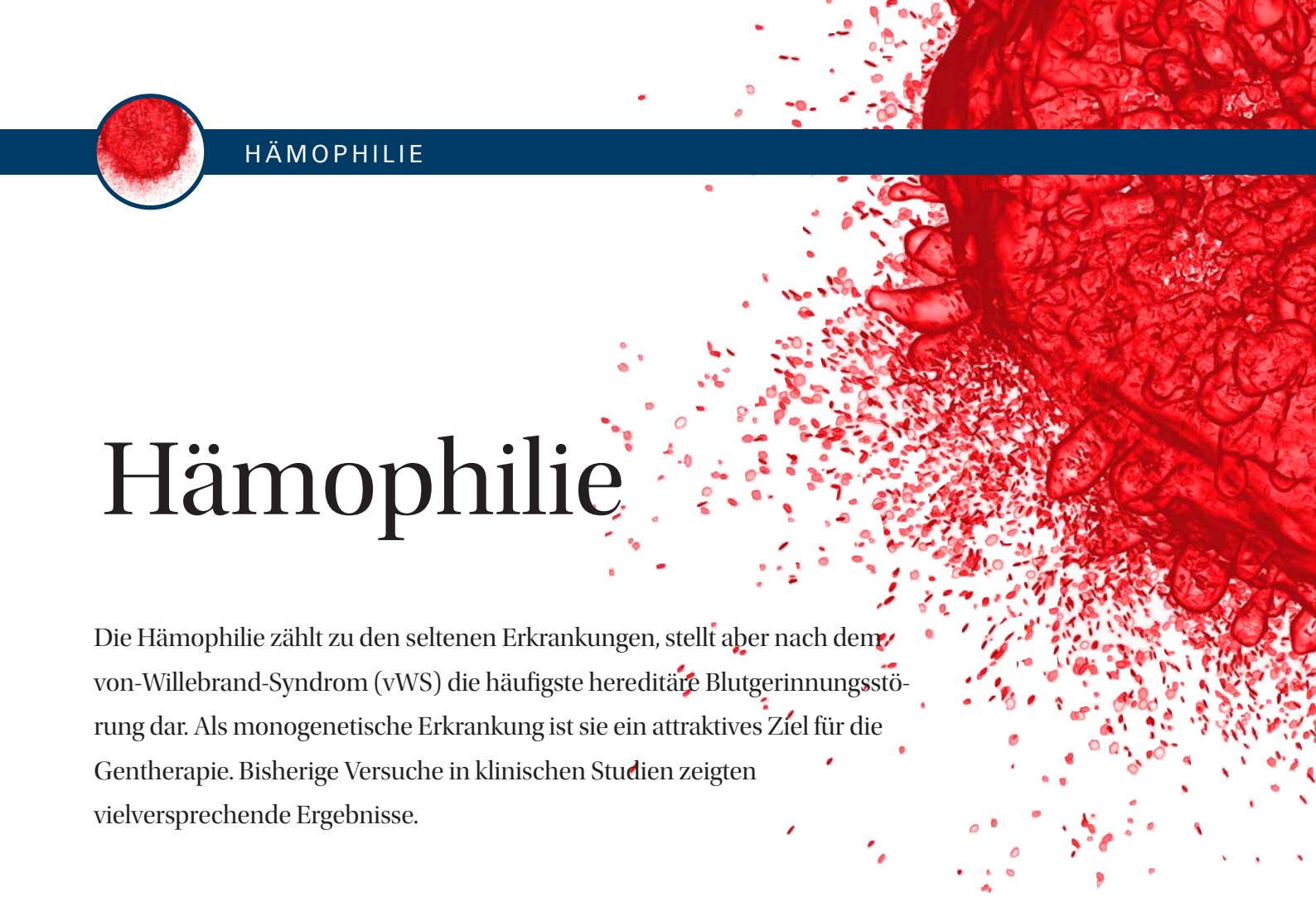
Für die Therapie der PAH ist eine strukturierte Risikoeinschätzung entscheidend. Aus einer Multiparameter-Kombination (Klinik, NT-proBNP, bildgebende und hämodynamische Parameter) können Patienten ähnlich einem Ampelsystem einem niedrigen, mittleren und hohen Mortalitätsrisiko zugeordnet werden. Entsprechend dem Risiko und dem Vorliegen von Komorbiditäten ist bereits initial eine Kombinationstherapie aus bis zu drei therapeutischen Strategien zu beginnen (zum Beispiel Kombination aus ERA, PDE5i und Prostanoid). Begleitend werden bei Bedarf Sauerstoff gegeben und zur Vorlastsenkung Diuretika eingesetzt. Erwähnenswert ist hierbei, dass neurohumorale Therapien, die als Standardtherapie einer Linksherzinsuffizienz genutzt werden, wie ACE-Hemmer und Betablocker, einen untergeordneten Stellenwert haben und teilweise kontraindiziert sind.

Abhängig vom Krankheitsbild erfolgen im Expertenzentrum eine Evaluierung und Anpassung der Therapie alle drei bis sechs Monate. Darüber hinaus ist eine extramurale Betreuung durch Zusammenarbeit und Kommunikation mit dem Hausarzt oder niedergelassenen Facharzt entscheidend. Hierbei sind seitens der extramuralen Betreuung besonders eine frühzeitige Differentialdiagnostik bei unklarer Dyspnoe zwecks rascher Diagnosestellung und das Erkennen einer klinischen Verschlechterung im Verlauf relevant. Als stabil können dabei Patienten mit niedrigem Risikoprofil betrachtet werden, die eine gute Leistungsfähigkeit haben (WHO (NYHA)-Klasse I-II, Sechs-Minuten-Gehtest über 440 Meter) und NT-proBNP-Werte im Normbereich aufweisen. Von besonderer Bedeutung ist auch eine umfangreiche präoperative Evaluierung in Rücksprache mit dem PAH-Zentrum, da bei PAH-Patienten auch Eingriffe mit niedriger Invasivität wie etwa Zahnextraktionen zur kardialen Dekompensation führen können. Weiters sind eine adäquate Infektionsprophylaxe, zum Beispiel Impfstatus-Kontrolle, die ganzheitliche Betreuung inklusive psychologische Unterstützung, der Kontakt mit Patientenorganisationen sowie Rehabilitation wichtig zur optimalen Therapie, Stabilisierung und Edukation des Patienten.

Literatur bei den Verfassern

Dr. Thomas Sonnweber, PhD;
ao. Univ. Prof. Dr. Judith Löffler-Ragg

Universitätsklinik für Innere Medizin II, Infektiologie, Rheumatologie und Pneumologie, Medizinische Universität Innsbruck



Hämophilie

Die Hämophilie zählt zu den seltenen Erkrankungen, stellt aber nach dem von-Willebrand-Syndrom (vWS) die häufigste hereditäre Blutgerinnungsstörung dar. Als monogenetische Erkrankung ist sie ein attraktives Ziel für die Gentherapie. Bisherige Versuche in klinischen Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse.

Die Hämophilie bezeichnet eine hämorrhagische Diathese, die durch einen hereditären Mangel oder Defekt des Faktor VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) hervorgerufen wird. Die Hämophilie A macht hierbei mit etwa 85 Prozent die Mehrheit der Hämophilie-Patienten aus. Der Erkrankung liegt eine Mutation im für den jeweiligen Gerinnungsfaktor kodierenden F8- beziehungsweise F9-Gen zugrunde, die beide auf dem X-Chromosom lokalisiert sind. Als klassisch X-chromosomal rezessiv vererbte Krankheit betrifft die Hämophilie folglich in erster Linie Männer.

Epidemiologie

Zwar zeigen sich große Diskrepanzen hinsichtlich der berichteten Prävalenz zwischen einzelnen Staaten, allerdings wird angesichts der bekannt hohen Rate an Spontanmutationen kein allzu großer Einfluss des ethnischen Hintergrundes angenommen. Einer rezenten Meta-Analyse größerer nationaler Register zufolge können in der männlichen Bevölkerung unter 100.000 Geburten knapp 25 mit Hämophilie A und fünf mit Hämophilie B erwartet werden. Weltweit lassen diese Werte eine Prävalenz von etwa 1,25 Millionen männlicher Hämophilie-Patienten vermuten.

Tab.1: Schweregrad nach Restfaktoraktivität

Restfaktoraktivität	Schweregrad
>5-40 % (>0,05-0,4 IU mL^{-1})	leicht
1-5 % (0,01-0,05 IU mL^{-1})	mittelschwer
<1 % (<0,01 IU mL^{-1})	schwer

Quelle: Informationen aus White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia

© Kateryna Kon/Science Photo Library

Krankheitsbild

Die Hämophilie wird nach der Restfaktoraktivität in drei Schweregrade eingeteilt (Tab. 1). Leitsymptom der schweren Hämophilie ist die spontane Blutung, während bei Patienten mit mittelschwerer oder leichter Form Blutungen vorwiegend nach Trauma oder operativen Eingriffen auftreten. Dieses Spektrum der klinischen Manifestation kann allerdings bei Patienten mit derselben Restfaktoraktivität sehr heterogen sein. So wurde berichtet, dass bei zehn bis 15 Prozent der Patienten mit schwerer Hämophilie ein leichter Blutungsphänotyp vorliegt. Vor allem Patienten mit mittelschwerer Hämophilie weisen einen hohen Grad an Heterogenität auf. Die Ursachen dieser Diskrepanzen sind vielfältig und nur zum Teil bekannt, jedoch dürfte die zugrundeliegende Mutationsart einen der wichtigsten Faktoren darstellen. Während schwere Formen meist bereits im Säuglings- und Kleinkindesalter entdeckt werden, fallen Patienten mit leichter Hämophilie oft erst später auf, etwa im Rahmen von Routinelaborkontrollen vor Eingriffen oder wegen schwerer Blutungen nach Operationen. Neben der Gefahr lebensbedrohlicher Blutungen, die während der Geburt als intrakranielle Blutungen, subgaleale oder Kephalhämatome bei immerhin knapp vier Prozent aller Hämophilie-Patienten auftreten, sind

Differentialdiagnostisch sollte vor allem an ein von-Willebrand-Syndrom gedacht werden.

rezidivierende Hämarthrosen eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei unzureichend behandelter Hämophilie. Diese treten in 80 Prozent der Fälle bevorzugt in Sprunggelenken, Knien und Ellenbogen auf. Derartige Hämarthrosen führen zu einer progressiven und irreversiblen Arthropathie, die mit chronischen Schmerzen, schwerer Behinderung und starker Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Eine weitere seltenere Langzeitkomplikation nach rezidivierenden Muskel- und Weichteilgewebsblutungen stellt der hämophile Pseudotumor dar, der meist die langen Röhrenknochen und das Becken betrifft und bis zum Verlust der betroffenen Extremität führen kann.

Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hämophilie besteht die Initialdiagnostik aus Erhebung der Familienanamnese, bisheriger Blutungen sowie einer ausführlichen Laboruntersuchung (Tab. 2). Zu beachten ist, dass angesichts einer hohen Rate an Spontanmutationen etwa 30 Prozent aller Patienten mit Hämophilie eine negative Familienanamnese aufweisen. Differentialdiagnostisch sollte vor allem an ein von-Willebrand-Syndrom (S. 24) gedacht werden. Da der von-Willebrand-Faktor (vWF) im Plasma an den Faktor VIII (FVIII) gebunden vorliegt und diesen so vor vorzeitigem Abbau schützt, ähnelt die Blutungsneigung bei vollständigem Fehlen von vWF (Typ 3) oder qualitativen Defekten mit verminderter Bindungsfähigkeit an FVIII (Typ 2N) der Hämophilie, was zu einer Verwechslung führen kann. Sowohl FVIII als auch vWF können als Akut-Phase-Proteine bei Stress, Infektionen oder Schwangerschaft erhöht sein.

Die Mutationsdiagnostik erlaubt nicht nur die Bestätigung der Diagnose, sondern auch die Identifizierung von Konduktorinnen. Über 3.000 verschiedene genetische Variationen im F8-Gen, überwiegend Punktmutationen, und 1.244 Mutationen im F9-Gen sind beschrieben und in laufend aktualisierten Datenbanken dokumentiert. Bei der schweren Hämophilie A ist die häufigste zugrundeliegende Mutation eine Inversion im Intron 22 (40 bis 45 Prozent), während bei Hämophilie B keine einzelne Mutationsart in dieser Häufigkeit auffällt. Nicht jede Mutation ist gleichwertig: Nonsense-Mutationen, Inversionen und große Deletionen sind mit einem schwereren Blutungsphänotyp und einem höheren Risiko zur Hemmkörperbildung vergesellschaftet als Missense-Mutationen oder kleinere Deletionen.

Therapie

Zur Behandlung sollte der Patient in ein spezialisiertes Hämophiliezentrum überwiesen werden. Eine wichtige Säule in der Therapie ist die Substitution des fehlenden oder defekten Gerinnungsfaktors, die entweder als Bedarfstherapie oder prophylaktisch als regelmäßige Infusion erfolgen kann. Sowohl Bedarfs- als auch prophylaktische Therapien werden von den Patienten nach entsprechender Einschulung in der Regel als Heimtherapie durchgeführt. Bei schwerer Hämophilie konnte die Überlegenheit der Prophylaxe, vor allem mit Therapiestart möglichst noch vor Auftritt der ersten Gelenksblutung, gezeigt werden.

Ein Nachteil der Prophylaxe mit Faktorkonzentraten, die je nach Herstellungsmethode in Plasma- oder rekombinante Produkte eingeteilt werden können, ist die Notwendigkeit zur häufigen, oftmals zwei- bis dreimal wöchentlichen, intravenösen Injektion, bedingt durch eine niedrige Halbwertszeit. Diese beträgt bei FVIII lediglich zehn bis 14 Stunden und 18 bis 22 Stunden bei Faktor IX (FIX). Bei der Entwicklung neuer rekombinanter Faktorpräparate ist es gelungen, mittels Bioengineering eine Verlängerung der Halbwertszeit zu erreichen. Während bei FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit eine Verlängerung ebendieser auf bis zu 90 Stunden und damit eine deutliche Verringerung hinsichtlich der benötigten Infusionsfrequenz ermöglicht wurde, fiel sie bei neueren FVIII-Konzentraten bisher deutlich geringer aus. Aber auch diese Präparate bedeuten einen wesentlichen Fortschritt, da Patienten nicht nur weniger häufig

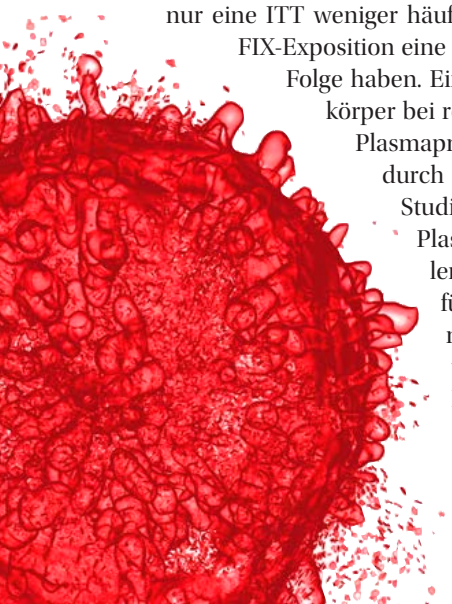
Faktor-injizieren müssen, sondern durch das Erzielen höherer Basisspiegel auch besser vor Blutungen geschützt sind.

Eine neuere Therapiealternative stellt das 2018 zugelassene Emicizumab dar, ein monoklonaler Antikörper, der über bispezifische Bindung an FIXa und FX die Ko-Faktorfunktion von FVIIIa imitiert. Vorteile sind einerseits die subkutane Darreichungsform und andererseits eine sehr lange Halbwertszeit, die selbst bei einmal monatlicher Verabreichung ausreichende Effektivität bietet. Emicizumab ist sowohl bei Patienten mit als auch bei solchen ohne Hemmkörper wirksam und zugelassen.

Entwicklung von Hemmkörpern

Eine schwere Komplikation der Faktortherapie ist die Entwicklung von Hemmkörpern (Alloantikörper) gegen den verabreichten Gerinnungsfaktor. Das Ausmaß dieser Reaktion lässt sich mit dem Hemmkörper-Titer, gemessen in Bethesda-Einheiten (BU), quantifizieren. Titer von Hemmkörpern >0,4 BU mL^{-1} (>0,6 BU mL^{-1} bei Hämophilie B) sind als positiv zu werten mit einer weiteren Unterteilung in niedrig- (<5 BU mL^{-1}) und hochgradige (≥5 BU mL^{-1}). Bei ersteren kann in weiterer Folge eine Immuntoleranztherapie (ITT) versucht werden mit dem Ziel, durch kontinuierliche Gabe von Faktorkonzentrat über mehrere Monate eine Eradikation der Hemmkörper zu erreichen. Bei hochgradigem Hemmkörpertiter hingegen bleibt oft nur das Ausweichen auf sogenannte „Hemmkörperumgehende" Produkte. Zu diesen zählen ein rekombinanter aktivierter Gerinnungsfaktor VII, aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat und Emicizumab.

Risikofaktoren für Hemmkörper sind unter anderem die zugrundeliegende Mutation. Auch treten Hemmkörper bei schwerer Hämophilie bevorzugt in den ersten 50 Behandlungstagen auf. Die Entwicklung von Hemmkörpern bei schwerer Hämophilie A ist häufiger (30 Prozent) als bei schwerer Hämophilie B (fünf Prozent). Allerdings ist bei dieser nicht nur eine ITT weniger häufig erfolgreich, auch kann die FIX-Exposition eine anaphylaktische Reaktion zur Folge haben. Ein erhöhtes Risiko für Hemmkörper bei rekombinanten verglichen mit Plasmaprodukten wird nicht zuletzt durch die Ergebnisse der SIPPET-Studie (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers) diskutiert. Diese berichtete für erstere, bei zuvor noch nie mit Faktor behandelten Patienten, von einer gehäuften Entwicklung von Hemmkörpern in den ersten 50 Expositionstagen. Bei diesen Patienten sollte für den Erstzeitraum daher möglicherweise Plasmaprodukten der Vorzug gegeben werden.



Tab. 2: Laboruntersuchungen für die Initialdiagnostik

- Gerinnungsglobaltests: PTZ, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogen
- Gerinnungsfaktor-Einzelanalyse FVIII und FIX, von-Willebrand-Diagnostik
- FVIII- und FIX-Inhibitoren, Lupus-Antikoagulans, Antikoagulanzienwirkung
- Blutbild komplett, Leber- und Nierenfunktionsparameter, CRP
- Blutgruppenbestimmung
- Infektionsstatus: Hepatitis A, B, C, HIV
- Mutationsdiagnostik

Quelle: Pabinger I, Heistinger M, Muntean W, et al.; Treatment of haemophilia in Austria; 2015

Ausblick

Abseits neuartiger Therapieansätze, wie gegen Antithrombin gerichtete interferierende RNA oder monoklonale Antikörper gegen TFPI, ist die Hämophilie als monogenetische Erkrankung ein attraktives Ziel für die Gentherapie. Bisherige Versuche in klinischen Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse: Normale Kopien des F8- und F9-Gens verpackt in Adeno-assoziierten viralen Vektoren mit Lebertropismus führten nach einmaliger Infusion zu kontinuierlicher Expression des Transgens, die bei den ersten Studienpatienten mittlerweile über mehrere Jahre hinweg besteht. Nebenwirkungen beschränkten sich vor allem auf einen Anstieg der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem Rückgang der Faktorexpression, die sich nach mehrwöchiger Cortisontherapie allerdings reversibel zeigten. Zwar steht die Gentherapie noch in ihrem Anfangsstadium, doch geben derartige Studien Hoffnung auf eine in vielleicht nicht allzu ferner Zukunft mögliche kurative Therapie.

Literatur bei den Verfassern

Dr. Daniel Kraemmer,
Univ. Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien

Von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste angeborene Blutgerinnungsstörung mit erhöhter Blutungsneigung. In etwa 70 Prozent der Fälle nimmt die Erkrankung einen milden Verlauf.

Etwa 0,3 bis ein Prozent der Bevölkerung, sowohl Männer als auch Frauen, leiden am von-Willebrand-Syndrom (vWS). Die Ursache des vWS liegt in einem quantitativen oder qualitativen Mangel an von-Willebrand-Faktor (vWF) und der daraus resultierenden thrombozytären Dysfunktion. Der vWF wird von den Gefäßendothelzellen synthetisiert und sezerniert und fördert die Thrombozytenadhäsion, wodurch die Thrombozyten an die Gefäßwand gebunden werden.

Das vWS wird in drei Typen eingeteilt:

- Typ 1: Hier liegt ein Mangel an vWF vor. Dieser Typ ist der bei weitem häufigste und äußert sich in einer milden Blutungsneigung, zum Beispiel Zahnfleischbluten oder Nasenbluten.
- Typ 2: Der in normaler Menge gebildete vWF ist nicht voll funktionsfähig. Es handelt sich um einen qualitativen Defekt, bei dem vier Unterformen unterschieden werden: 2A, 2B, 2M und 2N. Von den vier Untertypen ist Typ 2A am häufigsten vertreten. Je nach Typ und Ausprägung kommt es zu milden bis schweren Blutungen.
- Typ 3: Dieser Typ kommt am seltensten vor, ist aber die schwerste Form. Homozygote oder compound-heterozygote Mutationen des vWF-Gens führen zu einem völligen Fehlen oder zu einer starken Verringerung (< 5 Prozent) des vWF.

Der Typ 3 wird autosomal-rezessiv vererbt, die Typen 1 und 2 autosomal-dominant.

Klinik

Die klinische Symptomatik ist abhängig vom Typ des vWS. Milde Formen werden unter Umständen lange nicht erkannt und diagnostiziert. Bei folgenden Symptomen sollte an ein vWS gedacht werden:

- erhöhte Blutungstendenz, vor allem Schleimhautblutungen
- heftige rezidivierende Epistaxis
- Neigung zu großflächigen Hämatomen
- verlängerte und stärkere Nachblutungen auch nach kleineren chirurgischen Eingriffen, zum Beispiel Zahnextraktion, Tonsillektomie
- Menorrhagie
- Gelenksblutungen (Hämarthrose)

Diagnostik

Wegweisend für die Diagnostik des vWS ist die (Familien- und Eigen-)Anamnese mit einer erhöhten Blutungsneigung. Bei der laborchemischen Diagnostik ist darauf zu achten, dass Standarduntersuchungen der Gerinnung praktisch immer normal sind. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ist bei Typ 3 verlängert, häufig auch bei schweren Formen des Typ 1. Bei klinischem Verdacht auf ein vWS sollte immer eine Aktivitätsbestimmung des FVIII, des vWF-Antigens und dessen Aktivität (Ristocetin-Cofaktor) durchgeführt werden. Eine genaue Typisierung des vWS erfordert eine Multimerenanalyse.

Therapie

Grundsätzlich werden Patienten mit vWS nur bei aktiven Blutungen oder geplanten invasiven Eingriffen behandelt. Für die Behandlung von leichten Blutungen wird primär Desmopressin verwendet – ein Analogon des Vasopressin (antidiuretisches Hormon), das die Freisetzung von vWF ins Plasma stimuliert und zur Erhöhung der Faktor-VIII-Spiegel führt. Vor allem bei Typ 1 hat Desmopressin einen wichtigen Stellenwert. Vor Behandlungsbeginn sollte ein adäquates Ansprechen sichergestellt und mit einer Testdosis das Ansteigen des vWF gemessen werden. Desmopressin kann auch bei kleineren chirurgischen Eingriffen zur Behandlung ausreichen beziehungsweise die Dosis für eine vWF-Ersatztherapie senken. Für die Behandlung mit Desmopressin steht zudem eine intranasal zu applizierende Form zur Verfügung. Zur Behandlung von schweren Formen des vWS (Typ 2/3), bei größeren Blutungen oder vor operativen Eingriffen stehen vWF(/FVIII)-Faktor-Konzentrate zur Verfügung. Eine prophylaktische Gabe von vWF/(FVIII)-Konzentraten im Rahmen einer Dauerbehandlung kann eventuell bei Patienten mit Typ 3, die unter rezidivierenden Gelenksblutungen leiden, sinnvoll sein. ⊙

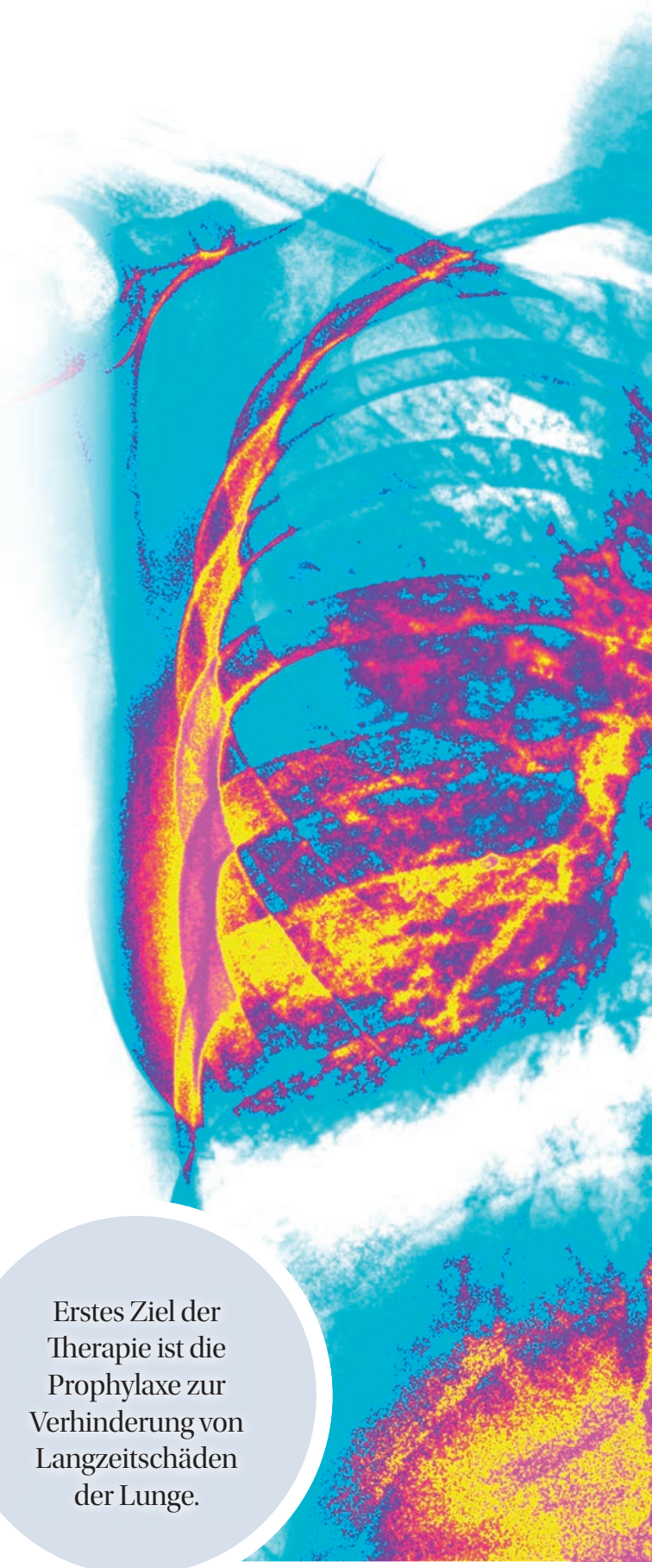
Literatur beim Verfasser

Prim. Univ. Prof. Dr. Karl Zwiauer
Klinische Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinikum St. Pölten

© Steven Mcdowell/Science Photo Library

Cystische Fibrose

Die cystische Fibrose ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung in Europa und betrifft einige wesentliche Organsysteme des Körpers. Dennoch ist es oft die Lungenerkrankung, die am schwersten zu behandeln ist und letztlich am häufigsten das limitierende Organ darstellt.



Cystische Fibrose (CF), auch Mukoviszidose, ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung in Europa mit einer Inzidenz von etwa 1:3.500. Es handelt sich dabei um eine autosomal-rezessive Erkrankung. Die Häufigkeit des asymptomatischen Trägerstatus liegt in Österreich bei etwa 1:25. Durch das seit 1997 eingeführte Neugeborenen-Screening kann die Diagnose bereits im durchschnittlichen Lebensalter von vier Wochen gestellt werden, wo Säuglinge oft noch asymptomatisch sind. In Österreich beträgt die mediane prognostizierte Lebenserwartung für betroffene Kinder, die heute auf die Welt kommen, derzeit etwa 55 Jahre. Pro Jahr werden bei uns knapp unter 30 Kinder mit cystischer Fibrose geboren.

Mutationen des CFTR-Gens

Bereits 1989 wurde das CFTR-Gen sequenziert, das für ein Kanal-Protein kodiert, das bei der Erkrankung aus unterschiedlichen Gründen in seiner Funktion gestört ist – sei es weil es nicht oder in zu geringer Zahl vorhanden, funktionsuntüchtig ist, zu rasch abgebaut wird oder eine zu schwache Funktion hat. Mittlerweile sind 2.088 Mutationen des CFTR-Gens bekannt; daher existieren sehr viele verschiedene Ausprägungen und Schweregrade der Erkrankung. Wenngleich es klassische „schwere Mutationen" gibt, korrelieren der Genotyp und Phänotyp nicht immer. Die Krankheit modifizierende Gene und protektive wie auch schädigende Lebensumstände sowie viele noch unbekannte Faktoren spielen eine Rolle.

Erstes Ziel der Therapie ist die Prophylaxe zur Verhinderung von Langzeitschäden der Lunge.

© Photostock-Israel/Science Photo Library

Als Multisystemerkrankung führt das Fehlen der Funktion des CFTR-Gens zu einem defekten Chlorid-Kanal, was u.a. zur Folge hat, dass etwa die Sekrete der Schweißdrüsen zu viel Salz enthalten – eine Tatsache, die man sich in der CF-Diagnostik zu Nutze gemacht hat. Der zu hohen Chlorid-Gehalt im Schweiß ist der Gold-Standard der Diagnostik (Schweißtest).

Die cystische Fibrose betrifft einige wesentliche Organsysteme des Körpers; dennoch ist es oft die Lungenerkrankung, die am schwersten zu behandeln ist und letztlich am häufigsten das limitierende Organ darstellt. Eine sehr früh auftretende pathologische Besiedelung der Lunge mit Keimen in hoher Zahl ist Teil der Pathophysiologie der CF-Lungenerkrankung. Routinemäßig wird bei CF-Patienten eine engmaschige Kontrolle des bakteriellen Besiedlungszustandes der oberen und unteren Atemwege durchgeführt, sodass bei Bedarf frühzeitig und hochdosiert eine gezielte antibiotische Therapie verabreicht werden kann. Die inhalative antibiotische Therapie vor allem bei CF-typischer Keimbesiedelung durch Pseudomonas aeruginosa in der Lunge brachte eine wesentliche Verbesserung in der Therapie. Das Bronchialsekret ist zäh und wenig wasserhaltig, weshalb Feuchtinhalationen (auch mit hypertoner Kochsalzlösung) einen wesentlichen Teil der Therapie darstellen. Außerdem kommt häufig inhalative DNase zum Einsatz, um den initial zähen Schleim durch die neutrophile Inflammation in der Lunge zu verflüssigen und so den Abtransport und das Abhusten und Reinigen der Atemwege zu erleichtern.

Wesentlich ist ein Teufelskreis aus Inflammation, Infektion und Mukus-Obstruktion, der letztendlich zu einer zunehmenden Vernarbung und Funktionsabnahme des Lungengewebes führt.

Erstes Ziel der Therapie bei Säuglingen und Kleinkindern mit CF ist die Prophylaxe zur Verhinderung von Langzeitschäden der Lunge. Dennoch kommt es oft schon frühzeitig zu Veränderungen der Lunge, zum Beispiel zu Verlegungen der kleinen Atemwege, die bei normalen Lungenfunktionsmessungen allerdings nicht gut erkennbar sind. Sensiblere Methoden, wie Gas-Auswasch-Methoden (LCI-Messung) kommen zunehmend zum Einsatz, um hier früher Veränderungen erfassen und die Therapie entsprechend intensivieren zu können. Statt CT-Untersuchungen wird das MRT der Lunge als nicht-strahlenbelastende Alternative eingesetzt.

Der Gastrointestinaltrakt mit Pankreasinsuffizienz (>85 Prozent der Patienten betroffen) und Lebererkrankung spielen ebenso eine Rolle wie eine unterschiedlich stark ausgeprägte Resorptionsstörung im Darm und ein in zunehmendem Alter häufiger auftretender CF-Typ des Diabetes mellitus, später auch Osteoporose und bei männlichen CF-Patienten eine Infertilität durch nicht funktionstüchtige Vas deferens. Weitere Manifestationen der Erkrankung sind postpartal ein Mekoniumileus (circa10 Prozent der Säuglinge mit CF), eine manchmal schwer zu behandelnde Appetitlosigkeit und daraus resultierende Gedeihstörung, die proaktiv behandelt werden muss, sowie häufig eine chronische Sinusitis.

Eine lebenslange Substitution der fettlöslichen Vitamine und die Ernährungstherapie sind ebenso wichtig wie die regelmäßige, tägliche Atemphysiotherapie, die Inhalationstherapie und engmaschige Anbindung in ein auf CF spezialisiertes Zentrum. Laut europäischen und internationalen Standards muss dieses CF-Zentrum in einem multidisziplinären Team arbeiten und in einem Krankenhaus angesiedelt sein, um die komplexe Betreuung der Erkrankung sicherstellen zu können. Neben einem hohen Grad an medizinischem Wissen müssen hier auch detaillierte Kenntnisse auf pflegerischer, physiotherapeutischer aber auch psychologischer und diätologischer Seite für die komplexe Betreuung der Patienten vorhanden sein. Eine gut vernetzte Infrastruktur zwischen den Disziplinen, die mit der für CF typischen Keimbesiedelung der Atemwege und deren Reduktion im Alltag vertraut sind - etwa der Radiologie, der Labormedizin, der Pathologie und der Hygiene -, ist wichtig. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Therapie der cystischen Fibrose sehr komplex ist. So kann man davon ausgehen, dass die durchschnittliche Therapiedauer eines Patienten schon im Kindesalter etwa zwei Stunden pro Tag beträgt.

Seit 2012 gibt es mit den CFTR-Modulatoren völlig neue Therapeutika, die erstmals am ursächlichen Defekt direkt ansetzen und deren Einsatz die Prognose der Erkrankung weiter wesentlich verbessern wird. Diese CFTR-Modulatoren, zunächst Ivacaftor als durchschlagende Therapie bei Gating-Mutationen, danach auch Lumacaftor und Tezacaftor – auch in Kombination – bringen eine Verbesserung der Exazerbationshäufigkeit. In den USA bereits zur Therapie zugelassen ist auch eine Tripel-Therapie, die in Studien durchschlagende Erfolge auch mit deutlicher Verbesserung der Lungenfunktion gezeigt hatte.

Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung 1936 ist die Lebenserwartung durch viele medikamentöse und therapeutische Durchbrüche und Paradigmenwechsel massiv gestiegen und es ist zu hoffen, dass sie durch die neuen Medikamente weiter stetig ansteigt.

Literatur bei der Verfasserin

OÄ Priv. Doz. Dr. Angela Zacharasiewicz

Ambulanz für Cystische Fibrose, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wilhelminenspital Wien

Systemische juvenile idiopathische Arthritis

In der Therapie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis konnte in den letzten Jahren die Gabe von hohen Dosen Corticosteroiden und Zytostatika durch Zytokinhemmer ersetzt werden.

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA, Morbus Still) ist gekennzeichnet durch eine systemische Inflammation mit oder ohne Gelenkbeteiligung und ist eine Unterform der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Sie beginnt vor dem Alter von 16 Jahren, betrifft besonders häufig Kinder zwischen ein und fünf Jahren und weist keine Mädchen- oder Jungenwendigkeit auf. SJIA entsteht durch multigenetische Ursachen und Umweltfaktoren, die eine Autoinflammation auslösen, die der Körper nur ungenügend gegenregulieren kann. Eines von 1.000 Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren erkrankt an JIA; fünf bis zehn Prozent dieser Kinder sind von einer SJIA betroffen. Beginnt die systemische Inflammation nach dem 16. Lebensjahr spricht man von Morbus Still des Erwachsenen (Adult-onset Still's disease, AOSD). Diese kann etwas subtiler verlaufen und wird daher oft lang nicht diagnostiziert.

Verschiedene Polymorphismen von Promotorelementen und Genen sind assoziiert mit einer Aktivierung von Zytokinen des angeborenen Immunsystems oder einer ungenügenden Gegenregulation und einer insuffizienten Unterdrückung der Inflammation (Polymorphismen von Interleukin-10-Genen). Im Schub kommt es zu einer massiven Aktivierung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Risikobereiche befinden sich am MHC-Ort auf dem Chromosom 6 und am kurzen Arm des Chromosom 1.

Die ILAR (International League of Associations for Rheumatology) hat folgende Klassifikationskriterien festgelegt: Demnach gehören Arthritis in einem oder mehreren Gelenken, Fieber und zusätzlich nicht fixiertes Exanthem und/oder generalisierte Lymphadenopathie und/oder Hepato- oder Splenomegalie und/oder Serositis zum Krankheitsbild. Zu Beginn lassen die meist hohen Entzündungszeichen – hoher Einstundenwert der Senkungsgeschwindigkeit, hohes C-reaktives Protein, meist massiv erhöhtes Serumamyloid A und Leukozytose mit beträchtlicher Granulozytose – an eine Sepsis denken. Das Fieber und die Entzündungszeichen sprechen jedoch nicht auf eine systemische antibiotische Therapie an und die Kulturen bleiben ohne bakterielles Wachstum. Eine Hautbiopsie eines betroffenen Areals würde neutrophile Granulozyten und Monozyten um Hautgefäße zeigen und die Expression myeloider Aktivierungsproteine nachweisen.

Die SJIA war früher jene Untergruppe der JIA, die nach Abschluss des Körperwachstums wegen der Gelenksdestruktionen den höchsten Einsatz von Gelenkprothesen erforderte. Diese Gelenkschäden waren die Folge ungenügender Therapiemöglichkeiten und Langzeitfolgen der lange notwendigen Therapie mit Corticosteroiden. Die beträchtlichen Langzeitfolgen sind zerstörte Gelenke, Minderwuchs, Demineralisation des Knochens mit möglichen Wirbelkörperfrakturen und Frakturen der langen Röhrenknochen oder Femurkopfnekrosen, diabetische Stoffwechsellage und arterieller Hypertonus. Im Gegensatz zur frühkindlichen Oligoarthritis ist eine chronische Uveits bei der SJIA mit <1 Prozent extrem selten.

Die SJIA ist immer eine Ausschlussdiagnose. Atypisch verlaufende Infektionen, maligne Erkrankungen oder andere systemische autoinflammatorische Erkrankungen müssen vor dem Einsatz von Corticosteroiden bedacht werden. Ist eine andere autoinflammatorische Ursache oder maligne Erkrankung ausgeschlossen, eine Sepsis nicht beweisbar und eine atypisch verlaufende Infektionserkrankung unwahrscheinlich, wird mit einer Corticosteroidtherapie begonnen. Dies führt in der Regel

© Ralph Hutchings/Science Photo Library

Heute ist die SJIA jene Unterform der JIA, die am raschesten eine Remission erreicht.

zum sofortigen Abklingen der Inflammation, einer Normalisierung der bestehenden Entzündungsanämie, einer Besserung des Appetits, einer Normalisierung der durch Knochenmarkaktivierung oft bestehenden Thrombozytose und zum Entfiebern. Ein besonderes Risiko stellt ein Perikarderguss als Folge der Serositis dar; meist gibt es auch hier ein rasches Ansprechen auf Corticosteroide, manchmal ist eine Punktion oder Drainage nötig. Es gibt drei klinische Formen der SJIA: eine monophasische und eine polyzyklische Verlaufsform sowie eine chronisch lang dauernde Entzündung.

Besonders erfreulich ist das gute Ansprechen auf Biologika. Sie wirken ebenso rasch wie Corticosteroide, meist können diese deutlich reduziert und abgesetzt werden. Die Biologika richten sich gegen entzündliche Botenstoffe wie Interleukin-1 oder Interleukin-6. In unseren Breiten und im angloamerikanischen Raum hat sich vorerst die Hemmung von IL-1 durchgesetzt. Der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra wird wegen seiner kurzen Halbwertszeit täglich in der individuell notwendigen Dosis verabreicht; er wird renal eliminiert. Die meisten Kinder benötigen mehr als 1 mg/kg/Tag subkutan, in unseren Händen meist 2-4 mg/kg/Tag entweder einmal täglich oder auf zwei Dosen verteilt. Außerdem steht ein IL-1ß-Antikörper zur Verfügung, der einmal pro Monat in einer Dosis von 4 mg/kg subkutan verabreicht wird. Weiters kann der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab intravenös und seit kurzem auch subkutan verabreicht werden. Eine Komplikation dieser Therapie kann eine schwere Granulozytopenie sein.

Die meisten betroffenen Kinder sprechen auf die Hemmung von IL-1 oder IL-6 an. Lässt das Ansprechen nach, wird auf den jeweils anderen Antikörper umgestellt. Für Kinder, die im Verlauf der Erkrankung eine Phase mit ausschließlicher Gelenkbeteiligung erleiden, stehen auch die bei allen JIA-Formen eingesetzten TNF-Hemmer oder -Antikörper zur Verfügung, mit und ohne niedrig dosiertes Methotrexat. Zu Beginn de SJIA sind diese therapeutischen Maßnahmen jedoch unzureichend, da sie die zu diesem Zeitpunkt bestehende massive systemische Entzündung nicht ausreichend unterdrücken. Auch beim Morbus Still des Erwachsenen ist die IL-1-Hemmung eine hoffnungsvolle Therapiealternative zu Corticosteroiden.

Derzeit laufen Studien, um die beste Anfangstherapie zu identifizieren. Dabei wird der konventionelle Weg mit Corticosteroiden +/- Methotrexat mit der initialen Zytokinhemmung gegen IL-1 oder IL-6 verglichen. Das Ziel ist das möglichst rasche Sistieren der systemischen Entzündung und das möglichst rasche Erreichen einer kompletten Remission. Angesichts der drei verschiedenen Verläufe, von denen einer monophasisch ist, wird die Therapie derzeit noch mit Corticosteroiden oral begonnen. Während man früher ein Zehntel der Dosis pro Woche reduziert hat, erfolgt dies nun deutlich rascher, da die sofort wirksame IL-1- oder IL-6-Hemmung im Fall einer Aktivierung der Erkrankung durch ungenügende Immunsuppression zur Verfügung steht. Manchmal wird auch mit der Hemmung von IL-1 begonnen und Corticosteroide bei inadäquater Wirksamkeit addiert. Bei einigen monophasischen Verläufen sind Fehldiagnosen in Betracht zu ziehen, die eine Langzeitgabe von Corticosteroiden und das Auftreten von Nebenwirkungen durch diese Therapie nicht rechtfertigen.

Heute ist die SJIA jene Unterform der JIA, die am raschesten eine Remission erreicht. Das Ziel ist ein vollkommenes Sistieren der Entzündung ohne weiteren Corticosteroidbedarf ein halbes Jahr nach Diagnose. CRP, Serumamyloid A, IL-6 und Calprotectin (s100A8/A9) im Serum sind zielführende Parameter einer subklinisch bestehenden oder nicht bestehenden Entzündungsaktivität und können individuell zur Steuerung oder zum Absetzen der Therapie begleitend untersucht werden. Werte von IL-18 von > 1000 pg/ml sprechen für eine SJIA. Zur Vermeidung einer später auftretenden Amyloidose sollen Werte des Serumamyloids < 16 mg/L angestrebt werden; in unserem Labor sind Werte < 6,4 mg/L normal.

Eine prognostisch ungünstige Komplikation der SJIA ist eine Lungenbeteiligung. Bei einem Patienten an der Kinderrheu- »

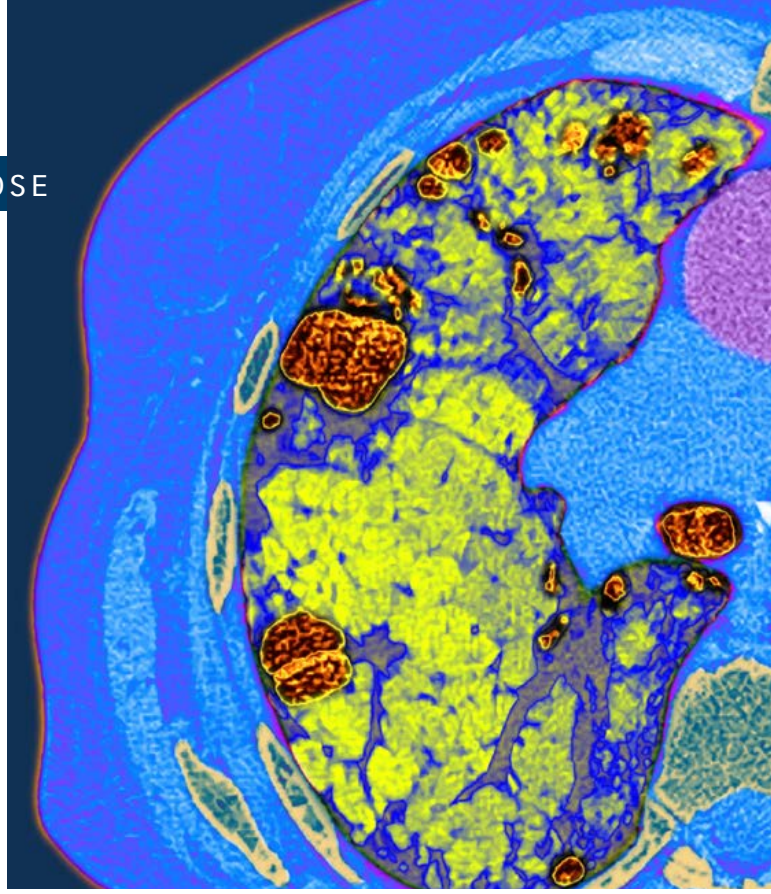
» maambulanz in Wien konnte die Inflammation durch die IL-1-Hemmung zwar gebessert werden, allerdings entstand eine lebensbedrohliche Lungenbeteiligung. Hochdosierte Corticosteroidtherapie, Cyclophosphamid und im Anschluss daran die Durchführung einer IL-6-Blockade führten zu einer Normalisierung aller Entzündungsparameter und zu einer langsamen, aber deutlichen Verbesserung der totalen Lungenkapazität über die Folgejahre. Auch Perikardergüsse sprechen auf IL-1-Hemmung meist rasch an. Eine zunehmend beschriebene Komplikation der SJIA ist eine Verdickung der Wände der Koronararterien. In diesen Fällen wird niedrig dosiertes Acetylsalicylat täglich verabreicht; begleitet von Herzultraschalluntersuchungen. Bei diesen Patienten kann später ein erhöhtes Herzinfarktrisiko bestehen.

Eine lebensbedrohliche Komplikation der SJIA ist die Entwicklung eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS), das bereits zu Beginn der Erkrankung vorliegen kann oder erst später auftritt. Die wesentlichen Parameter sind Fieber, hohe Ferritinwerte, Absinken der Thrombozytenzahlen, erhöhte Leberwerte, erhöhte Triglyceride und ein Abfall der Fibrinogenwerte. Früher musste diese Erkrankung mit Corticoidstoßtherapie (30 mg/kg/Tag Methylprednisolon intravenös, maximal 1g/Tag an drei aufeinanderfolgenden Tagen) behandelt werden. Zusätzlich kam hochdosierte Immunglobulintherapie zum Einsatz (2g/kg), besonders aber das Zytostatikum Etoposid und tägliche Verabreichung von Cyclosporin A. IL-18-Werte von > 52.000 pg/ml sprechen für die Entwicklung eines MAS. In den letzten Jahren kam es zu guten Ansprechraten auf hochdosierte Corticosteroide und IL-1-Hemmer. Bei der IL-1-Hemmung sind oft höhere Dosen nötig als zur SJIA-Therapie allein.

Zusammenfassend zeigen die letzten Jahre sowohl bei der SJIA als auch beim MAS den Ersatz von hohen Dosen Corticosteroiden und Zytostatika durch die Gabe von Zytokinhemmern. Die Rate an Spätamyloidosen bei SJIA ist beeindruckend gesunken. Serum-Amyloid-A ist hier ein guter Verlaufsparameter. In Zukunft ist für viele Patienten mit MAS der Wegfall von Zytostatikatherapien zu erwarten.

Literatur beim Verfasser

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Emminger
Rheumatologische Ambulanz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien



Die idiopathische Lungenfibrose gilt zwar weiterhin als seltene Erkrankung, wird aber in den letzten Jahren zunehmend als relevantes pneumologisches Krankheitsbild wahrgenommen.

Idiopathische

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) und auch andere interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) gelten zwar mit einer jeweiligen Inzidenz von unter 10 bis 20/100.000 weiterhin als seltene Erkrankungen. Aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Entitäten, des chronischen Verlaufes und der hohen Dunkelziffer machen ILD dennoch einen relevanten Faktor pneumologischer Morbidität und Mortalität aus.

Stimuliert wurde die zunehmende Beschäftigung mit ILD vor allem durch die Verfügbarkeit erster wirksamer antifibrotischer Medikamente, die in der Indikation IPF seit mehreren Jahren erfolgreich eingesetzt werden.

Definition und Pathogenese

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine chronisch progrediente Erkrankung unklarer Ursache, die zu einem fortschreitenden Verlust an Lungenfunktion und damit Leistungsfähigkeit und Lebensqualität führt. Der klassische radiologische und histologische Befund ist das UIP(usual interstitial pneumonia)-Muster. Die IPF tritt meist im höheren Lebensalter (>60 Jahre) auf und betrifft zumeist Männer mit Raucher-Vorgeschichte. Auch seltenere, familiäre Formen sind beschrieben, die sich schon in jüngeren Jahren (<50 Jahre) manifestieren können.

Als pathogenetische Faktoren werden genetische als auch expositionsassoziierte Einflüsse angenommen. Durch repetitive Epithelalterationen bei gleichzeitiger Fehlregulation der alveolären Wundheilung, Inflammation und beschleunigter Zellalterung kommt es zur überschießenden Vernarbung, wobei Fibroblasten und profibrotische Mediatoren wie TGF-β eine zentrale Rolle spielen.

Anamnese und apparative Diagnostik

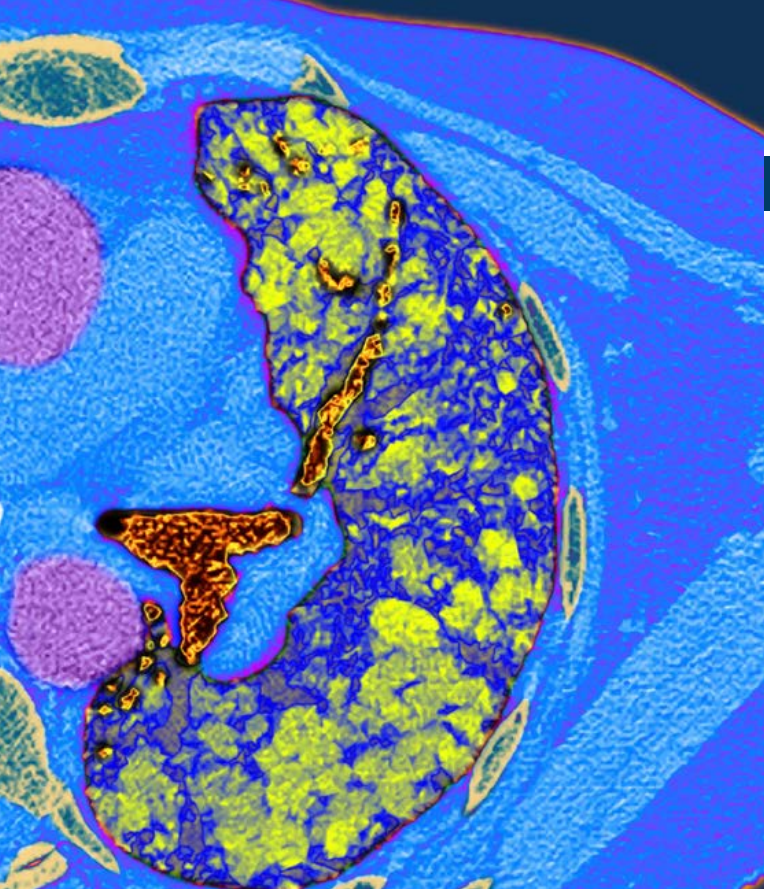
Die allermeisten IPF-Patienten präsentieren sich mit zunehmender Belastungsdyspnoe und trockenem Reizhusten. Oft liegen diese Symptome schon Monate oder Jahre vor und Patienten haben häufig bereits mehrfache Abklärungen verschiedener Fachdisziplinen durchlaufen, bevor ein Verdacht auf IPF geäußert wird. Obwohl die Präsentationssymptome sehr unspezifisch sind, kann die Vortestwahrscheinlichkeit für IPF durch Miteinbeziehen der Faktoren

- Alter >60 Jahre
- männliches Geschlecht und
- Nikotinanamnese

deutlich gesteigert werden.

Eine weitere einfache und wichtige diagnostische Maßnahme ist die Auskultation: Ein basales, spätinspiratorisches Knisterrasseln ist sehr spezifisch für das Vorliegen einer fibrotischen ILD, wenn auch nicht spezifisch für IPF. Daneben ist es essentiell, in Anamnese und Untersuchung auch relevante Komorbiditäten wie COPD oder kardiale Erkrankungen zu bedenken. Insbesondere sollten auch die Exposition gegenüber Schadstoffen wie Asbest oder organischen Stäuben (zur Differentialdiagnostik einer exogen allergischen Alveolitis) oder Zeichen einer Autoimmunerkrankung wie rheumatoide Arthritis bedacht werden.

© Du cane medical imaging LTD/Science Photo Library



Lungenfibrose

Das Vorliegen der genannten Faktoren aus Anamnese, Epidemiologie und körperlicher Untersuchung sollte jedenfalls zu einer weiteren pneumologischen Abklärung und zur Bildgebung mittels CT führen. Die hochauflösende Computertomographie (HRCT) ist die zentrale Untersuchungsmodalität zur Diagnostik von IPF und anderen ILD. Der radiologische Befund eines UIP-Musters ist typisch für die IPF (Abb. 2).

Weitere Diagnostik

Bei begründetem ILD-Verdacht erfolgt durch Lungenfachärzte und spezialisierte ILD-Zentren eine weiterführende Abklärung, die vor allem der Differentialdiagnostik dient: ILD, auch mit UIP-Muster, können ebenso durch eine andere Genese auftreten, etwa durch rheumatoide Arthritis. So sollte bei jedem Patienten eine rheumatologische Basisevaluation inklusive Anamnese, klinischer Untersuchung und eine begrenzte serologische Diagnostik inklusive Rheumafaktor, anti-CCP, ANA, ANCA erfolgen.

Können relevante Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden und besteht eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit auf IPF, ist bei Vorliegen eines definitiven oder auch eines wahrscheinlichen UIP-Musters in der CT meist ohne weitere Abklärung eine IPF zu diagnostizieren. Andernfalls sollte weiterführend eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage erfolgen, was die Abgrenzung zu inflammatorischen ILD wie einer exogen-allergischen Alveolitis unterstützt. Lungenbiopsien, bronchoskopisch über transbronchiale Kryobiopsien oder chirurgisch über videoassistierte Thorakoskopien, können im Einzelfall nötig sein. Durchgeführt werden in jedem Fall auch eine Spirometrie und Bodyplethysmographie, eine Messung der Diffusionskapazität, Blutgasanalysen in Ruhe und bei Belastung sowie wenn möglich auch ein standardisierter Belastungstest, wie z.B. der Sechs-Minuten-Gehtest oder eine Spiroergometrie. So kann der Schweregrad der physiologischen Limitierung evaluiert werden. Außerdem eignet sich die Funktionsdiagnostik auch gut zur Verlaufsbeurteilung. Sämtliche Befunde sollten in einem spezialisierten ILD-Zentrum von einem multidisziplinären ILD-Board besprochen werden. Hier soll wenn möglich die Diagnose und die Therapie beziehungsweise nötige weitere Abklärung festgelegt werden.

Komplikationen und Komorbiditäten

Pulmonaler Hypertonus: Ein sekundärer pulmonaler Hypertonus ist bei fortgeschrittener IPF häufig zu finden, interventionelle Studien mit spezifischer medikamentöser Therapie wie Sildenafil konnten jedoch bis dato keinen signifikanten Benefit auf das Gesamtüberleben zeigen.

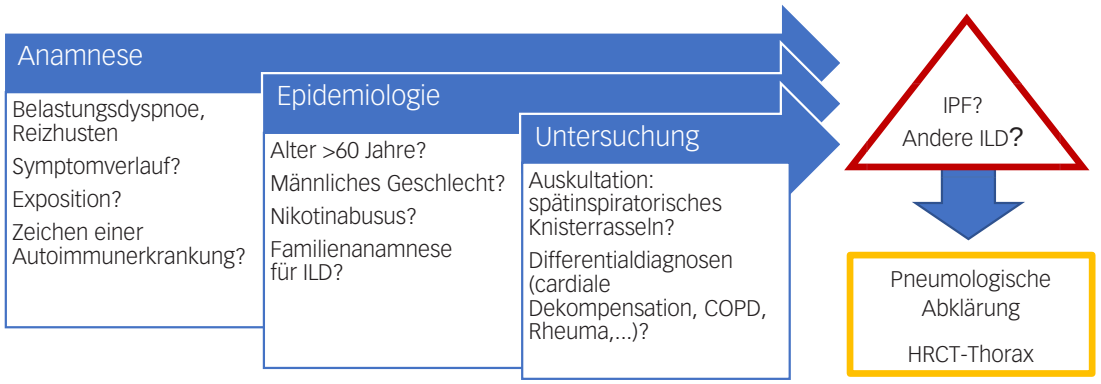
Lungenemphysem: Durch den gemeinsamen Risikofaktor des Rauchens zeigt circa ein Drittel der IPF-Patienten auch emphysematöse Veränderungen im Thorax-CT. Dieses CPFE(combined pulmonary fibrosis and emphysema)-Syndrom führt häufiger zu pulmonalem Hypertonus und ist mit häufigerer funktioneller Einschränkung assoziiert.

Lungenkarzinom: Lungenkarzinome treten bei IPF deutlich gehäuft auf. Oft werden schon bei Diagnosestellung der ILD suspekte Lungenrundherde entdeckt. Therapeutisch unterscheidet sich die Herangehensweise nicht, jedoch ist die meist ausgeprägte Einschränkung der Lungenfunktion natürlich zu beachten.

Gastroösophageale Refluxerkrankung: Weiterhin besteht Unklarheit, ob Reflux über rezidivierende Mikroaspirationen ein kausaler Faktor für die Entstehung der IPF oder doch ein Epiphänomen der veränderten intrathorakalen Druckverhältnisse bei erhöhter Lungensteife ist. Rezente Studien zeigten jedenfalls, dass PPI-Therapien keine prognoseverbessernde Wirkung haben, vielmehr ist eine erhöhte pulmonale Infektionsrate zu befürchten.

Akute Exazerbationen: Akute Exazerbationen der IPF können entweder spontan idiopathisch oder durch Trigger wie Infektionen oder chirurgische Interventionen auftreten. Es kommt »

Abb. 1: Schematischer Ablauf der diagnostischen Schritte bei IPF-Verdacht



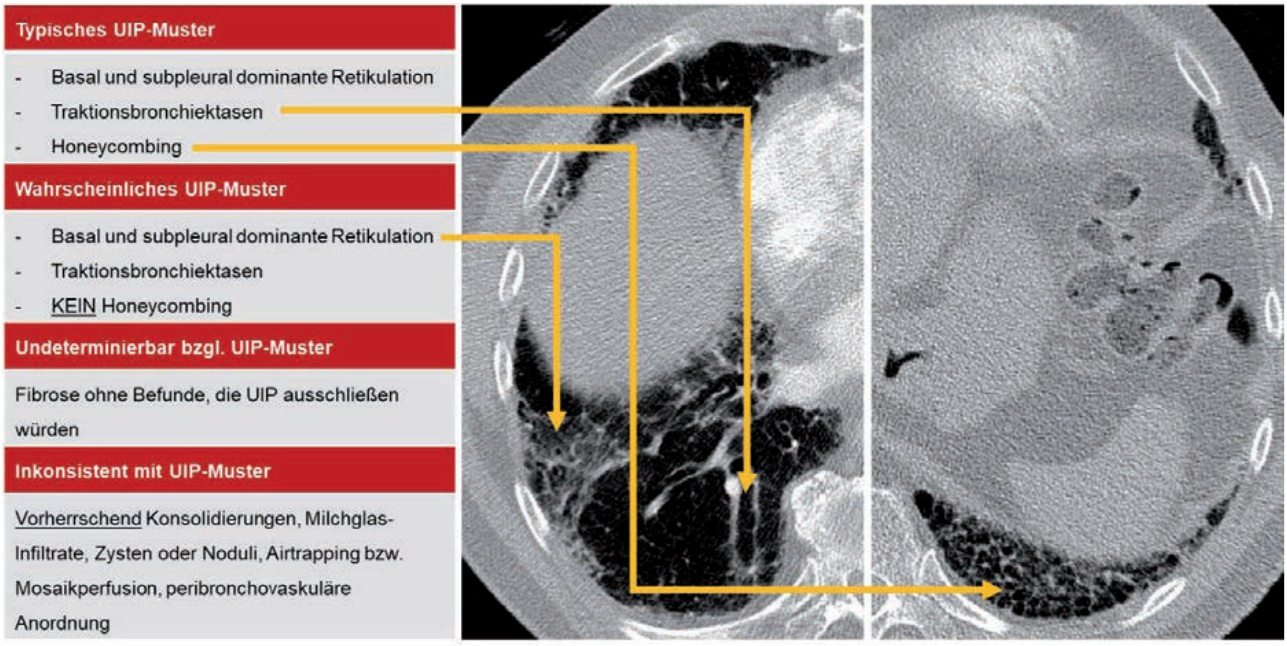
© Klinik für Lungenheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz

zum Auftreten von neuen Milchglasinfiltraten und Konsolidierungen, im schlimmsten Fall zu einem ARDS-Bild. Die Mortalität dieser Ereignisse ist sehr hoch. Evidenz für bestimmte Therapien besteht nicht, oft wird aber mit Hochdosis-Steroiden behandelt.

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie

Unbehandelt wurde das mittlere Überleben ab Diagnose bei IPF mit unter vier Jahren beziffert. Seit einigen Jahren sind zwei Präparate verfügbar, die die Progression bremsen und die Mortalität senken können: Sowohl Pirfenidon als auch Nintedanib konnten in großen klinischen Studien im Mittel den Lungenfunktionsverlust im Verlauf annähernd halbieren. Diese Effekte konnten auch langfristig über mehrere Jahre nachgewiesen werden. Das Nebenwirkungsspektrum beider Medikamente ist akzeptabel. Meist handelt es sich um gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe oder Inappetenz, denen durch symptomatische Therapien oder Dosisreduktion begegnet werden kann. Zu erwähnen sind auch Transaminasenerhöhungen und spezifisch für Pirfenidon die Phototoxizität, weshalb effektiver Sonnenschutz wichtig ist. Da bis dato keine medikamentöse Therapie verfügbar ist, die zu einer Verbesserung der Lungenfunktion oder des radiologischen Bildes führt, ist einmal mehr festzuhalten: Nur durch frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung kann der IPF-Patient durch längeren Erhalt der Lungenfunktion von einer antifibrotischen Therapie entscheidend profitieren.

Abb. 2: Typische Befunde eines UIP-Musters



Retikulation bezeichnet netzartige, meist subpleural gelegene Verdichtungen und entspricht der klassischen „Fibrose". Traktionsbronchiektasen sind durch die fibrosebedingte Volumsreduktion distendierte und daher deutlich bis in die Peripherie sichtbare Bronchien und Bronchiolen. Honeycombing ist der typische Befund des UIP-Musters und stellt zystische, meist einige Millimeter große Lufträume dar, die oft stark an Honigwaben erinnern. Zu beachten ist, dass ein typisches UIP-Muster das Vorhandensein von Honeycombing erfordert, viele IPF-Patienten zeigen aber speziell in frühen Krankheitsstadien diesen Befund noch nicht. Man spricht dann vom „wahrscheinlichen UIP-Muster".

© Klinik für Lungenheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz

Eine Lungentransplantation stellt für ausgewählte Patienten eine gute Therapieoption dar. Insbesondere Personen <65 bis maximal 70 Jahre in gutem Allgemeinzustand und ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollten hierfür evaluiert werden.

Nicht-medikamentöse Therapieansätze umfassen Langzeitsauerstofftherapie (dauerhaft oder nur bei Belastung), ambulante oder stationäre Lungenrehabilitation. Ebenso sollten Komorbiditäten wie COPD oder kardiale Erkrankungen optimal abgeklärt und eingestellt werden. Ebenso sollten alle empfohlenen Schutzimpfungen, inklusive Influenza und Pneumokokken durchgeführt werden.

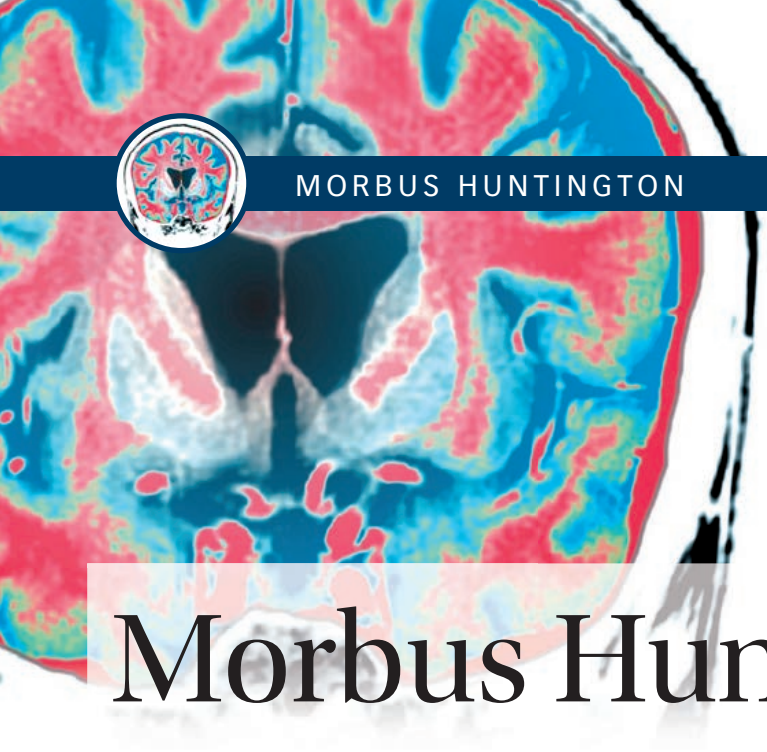
Aufgrund des auch unter Therapie zumeist chronisch progredienten Charakters der IPF sollte frühzeitig gemeinsam mit Patienten und Angehörigen über palliativmedizinische Ansätze, Wünsche und Vorstellungen bezüglich Therapieeskalation und -begrenzung gesprochen werden. Speziell bei Patienten, die für eine Lungentransplantation nicht in Frage kommen, sollte die Indikation zu Intubation und Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz dringend hinterfragt werden, insbesondere wenn keine klar reversible Ursache wie etwa eine pulmonale Infektion vorliegt. In fortgeschrittenen Stadien der IPF kann eine palliative Therapie mit oralen Morphinen oder Benzodiazepinen Dyspnoe und Angst lindern.

IPF und COVID-19

Aufgrund der COVID-19-Entwicklungen wurde von der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie ein Expertenpapier zusammengestellt, in dem auch auf die Situation bei IPF und anderen ILD eingegangen wurde. Zusammenfassend zählen Patienten mit IPF natürlich zur Risikogruppe bezüglich eines schweren Verlaufs von COVID-19. Daher sollten die allgemein gültigen Maßnahmen der Kontaktbeschränkung und Infektionsprophylaxe strikt eingehalten werden. Eine laufende antifibrotische Therapie sollte jedenfalls weitergeführt werden; im Erkrankungsfall ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Weiterführung zu treffen. Derzeit besteht kein Hinweis, dass sich eine solche Therapie bei SARS-CoV-2-Infektion negativ auswirken könnte. ⊙

Literatur bei den Verfassern

Dr. David Lang, Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht
Klinik für Lungenheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz



M. Huntington ist die häufigste erbliche Form von Chorea in westlichen Ländern. Die Prävalenz beträgt in Mitteleuropa 5 bis 10/100.000.

Morbus Huntington

Morbus Huntington ist eine progressive, zu Behinderung und Tod führende Erkrankung und die häufigste erbliche Form von Chorea in westlichen Ländern. Neben Hyperkinesien dominieren psychiatrische Symptome und ein zunehmender kognitiver Abbau das klinische Bild. Die Prävalenz in Mitteleuropa beträgt 5 bis 10/100.000; in Österreich leben daher etwa 500 Betroffene. M. Huntington wird autosomal-dominant vererbt und ist der Prototyp einer Triplet-Repeat-Erkrankung. Bei dieser Erkrankungsgruppe kommt es zur Expansion von DNA-Abschnitten, die aus repetitiv angeordneten Nukleobasen bestehen. In CAG-Triplets sind dies die drei Basen Cytosin-Adenin-Guanin. Ein CAG-Basentriplet kodiert für die Aminosäure Glutamin, die repetitive CAG-Triplet-Repeat-Sequenz für eine Polyglutamin-Kette im betroffenen Protein. Grundlage des M. Huntington ist eine CAG-Triplet-Repeat Expansion im Exon 1 des Huntingtin-Gens auf Chromosom 4. Im normalen menschlichen Huntingtin-Gen finden sich 6 bis 26 dieser CAG-Triplets. Bei Huntington-Patienten ist die Zahl dieser CAG-Triplet-Repeats erhöht. Bei 36 bis 39 Triplet-Repeats besteht eine inkomplette, bei ≥ 40 Repeats eine volle Penetranz für das Auftreten der Erkrankung. Die Zahl der CAG-Triplet-Repeats im Huntingtin-Gen ist bei Repeat-Längen von ≥ 27 meiotisch instabil, d.h. es kann im Verlauf der Gametogenese zu einer Repeat-Expansion kommen, insbesondere bei Vererbung von väterlicher Seite („Antizipation"). Dies bedeutet ein mögliches früheres Erkrankungsalter in der nächsten Generation oder das Auftreten von „Neumutationen", also von Huntington-Patienten ohne Familienanamnese.

Die Erkrankung beginnt am häufigsten in der 3. oder 4. Dekade, kann jedoch auch bereits in früher Kindheit oder erst im hohen Alter auftreten. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der Zahl der Triplet-Repeats und dem Erkrankungsalter. Patienten mit Symptombeginn im Jugendalter haben in der Regel mehr als 55 CAG-Triplet-Repeats. Zu den typischen Bewegungsstörungen der Huntington-Krankheit zählen neben der Chorea, die initial häufig als diskrete motorische Unruhe in distalen Extremitätenabschnitten in Erscheinung tritt, Dystonie, Okulomotorikstörungen und eine Gangunsicherheit. Dysarthrie und Dysphagie sind obligate Symptome der fortgeschrittenen Erkrankung. In dieser Phase gewinnen Rigor, Akinese und Dystonie häufig gegenüber den choreatischen Bewegungen die Oberhand. Die Patienten werden bettlägerig und versterben meist an Aspirationspneumonie oder anderen Infekten. Psychiatrisch dominieren Depression und Angst. Daneben können Manien, Wahnstörungen, Zwangsstörungen, Aggression, Reizbarkeit oder Apathie auftreten. Die Suizidrate ist etwa 10-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die im Verlauf der Erkrankung auftretende kognitive Störung ist der Prototyp einer subkortikalen Demenz mit Störungen der Aufmerksamkeit und verlangsamtem Denktempo. Die Diagnose basiert auf dem Vorhandensein typischer Symptome bei einem Patienten mit einem Elternteil mit Huntington-Krankheit. Sie kann durch genetische Untersuchung mit Bestimmung der Zahl der CAG-Triplet-Repeats im Huntingtin-Gen gesichert werden.

Therapie

Die Erkrankung ist gegenwärtig unheilbar. Die symptomatische Therapie zielt auf eine Verbesserung der Bewegungsstörung und psychiatrischer Symptome ab. Evidenz besteht dabei nur für die Behandlung der Chorea mit Dopaminrezeptorblockern (vor allem atypische Neuroleptika) und dem Dopamindepletor Tetrabenazin. Der kognitive Abbau ist unbeeinflussbar. Kausale Therapieansätze zielen zurzeit vor allem auf eine Reduktion der Huntingtin-Genexpression ab. Mit einem intrathekal verabreichten gegen Huntingtin mRNA gerichteteten Antisense-Oligonukleotid gelang es unlängst erstmals in einer klinischen Studie den Huntingtin-Proteinspiegel im Liquor zu senken. Eine große Phase-3-Studie mit diesem Antisense-Oligonukleotid (GENERATION-HD1) läuft zurzeit. ⊙

Literatur beim Verfasser

Univ. Prof. Dr. Walter Pirker
Neurologische Abteilung, Wilhelminenspital Wien

© Zephyr/Science Photo Library

Autoinflammations-störungen

Störungen der Autoinflammation können sich klinisch als periodische Fiebersyndrome präsentieren und manifestieren sich meist bereits im Kindesalter. In Einzelfällen wird die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt, was nicht zuletzt an differentialdiagnostischen Schwierigkeiten und der relativen Seltenheit der Erkrankungen liegt.

Bei Störungen der Autoinflammation (Autoinflammatory Disorders, AID) handelt es sich um ein breites Spektrum an Krankheitsbildern, die sich überwiegend mit Entzündungssymptomen ohne offensichtlichen Auslöser manifestieren. Bei einigen autoinflammatorischen Syndromen besteht aufgrund der chronisch-rezidivierenden Entzündungsaktivität mit Bildung von Serumamyloid A (SAA) die Gefahr einer sekundären (AA) Amyloidose. In der Folge werden exemplarisch einige Syndrome beschrieben.

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

CAPS sind durch „Gain-of-function-Mutationen" im CIAS-1 („cold-induced autoinflammatory syndrome-1")-Gen auf Chromosom 1q44 verursacht. Es werden drei Erkrankungen mit unterschiedlicher Ausprägung der klinischen Symptomatik beschrieben, bei denen pathogenetisch eine derartige Mutation eine Rolle spielt; sie werden autosomal-dominant mit variabler Penetranz vererbt.

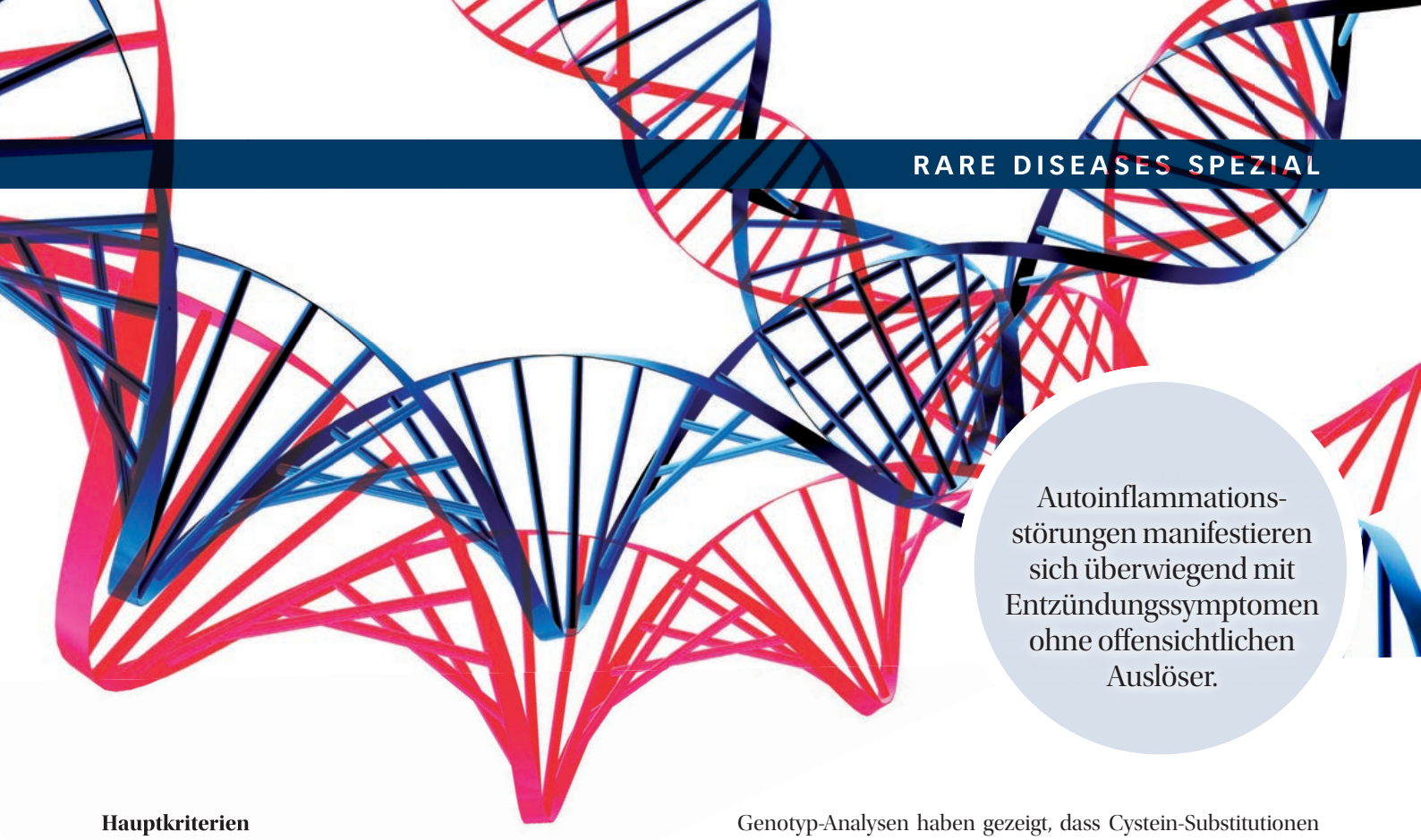
- Familiäre Kälteurtikaria („familial cold urticaria, FCU")
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS)
- CINCA („chronic infantile neurological, cutaneous, and articular")-Syndrom bzw. NOMID („neonatal onset of multisystemic inflammatory disease").

Familiäres Mittelmeerfieber

Beim familiären Mittelmeerfieber (FMF), das autosomal-rezessiv vererbt wird, liegen Mutationen im 7-MEFV-Gen vor. Es ist das häufigste hereditäre autoinflammatorische Syndrom und betrifft überwiegend Menschen aus dem Mittelmeerraum (sephardische Juden, Armenier, Türken und Araber). Die Prävalenz wird mit 1/200 bis 1/1.000 angegeben. Zu den ersten Krankheitsmanifestationen kommt es meist im vierten Lebensjahr, in 90 Prozent vor dem 20. Lebensjahr. Es handelt sich um eine rekurrierende, selbstlimitierende Symptomatik aus Fieber, Serositis mit abdominellen oder pleuritischen Schmerzen, Arthritis und Hautausschlägen („erysipelartiges Exanthem"). Die Schübe dauern typischerweise drei bis vier Tage. Das fieberfreie Intervall variiert zwischen einer Woche und drei bis vier Monaten. Ein fehlender Mutationsnachweis bedeutet nicht, dass ein FMF sicher ausgeschlossen ist.

Kälteurtikaria bei einem dreijährigen Patienten

© Alfred Pasieka, Dr P. Marazzi/Science Photo Library



Autoinflammationsstörungen manifestieren sich überwiegend mit Entzündungssymptomen ohne offensichtlichen Auslöser.

Hauptkriterien

- Peritonitis (generalisiert)
- Pleuritis (einseitig) oder Perikarditis
- Monarthritis (Hüfte, Knie, OSG)
- Fieber (ohne zusätzliche Symptome)
- Gutes Ansprechen auf Colchicin

Als unterstützende Zusatzkriterien gelten: Positive Familienanamnese bezüglich FMF; passender ethnischer Ursprung; Alter <20 Jahre zu Krankheitsbeginn; Ausprägung, die Bettruhe erfordert; spontane Remissionen; symptomfreie Intervalle; vorübergehende inflammatorische Reaktion mit einem oder mehreren pathologischen Befunden bei Leukozyten, BSG, SAA oder Fibrinogen; episodische Proteinurie oder Hämaturie; unergiebige Laparotomie oder Entfernung eines unauffälligen Appendix; Konsanguinität der Eltern.

Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

TRAPS ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die bei Patienten jeden ethnischen Ursprungs gefunden werden kann. Insgesamt ist die Prävalenz gering, in einer deutschen Studie wurde sie mit 5,6 pro 10.000.000 Personenjahre angesetzt. TRAPS beginnt überwiegend in der frühen Kindheit mit Fieberschüben um 38°C über Zeiträume von ein bis vier Wochen oder länger, begleitet von lokalen und systemischen Entzündungszeichen. Es kommt zu ausgedehnten Hautläsionen mit einem überwärmten und ödematösen Erythem am Stamm und den Extremitäten. Histologisch findet sich ein perivaskuläres Infiltrat mononukleärer Zellen. An den Extremitäten kann es aufgrund einer begleitenden Fasziitis zu Myalgien kommen. Bei einigen Patienten wurde eine demyelinisierende ZNS-Beteiligung beschrieben. Weitere Krankheitssymptome sind Arthralgien und Arthritiden, kolikartige abdominelle Schmerzen, Konjunktivitis und periorbitales Ödem sowie Lymphadenopathie. Phänotyp-Genotyp-Analysen haben gezeigt, dass Cystein-Substitutionen mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einem höheren Amyloidoserisiko assoziiert sind.

PFAPA-Syndrom

Die Ätiologie des PFAPA-Syndroms (Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis) ist noch unbekannt. Im Vergleich mit den meisten anderen periodischen Fiebersyndromen ist dieses autoinflammatorische Syndrom relativ häufig. Allerdings ist noch unklar, ob dieses Krankheitsbild tatsächlich zu den autoinflammatorischen Syndromen gezählt werden sollte. Das Fieber beginnt meist im Alter von zwei bis fünf Jahren. Die ersten Fälle bei Erwachsenen wurden 2008 berichtet. Klinisch besteht ein abrupt beginnendes, hohes Fieber bis 41°C, oft begleitet von Schüttelfrost. Das Fieber dauert drei bis vier Tage an, mit Intervallen von etwa 28 fieberfreien Tagen, meist begleitet von einer Pharyngitis und einer zervikalen Lymphadenopathie. In 70 Prozent der Fälle bestehen orale aphthöse Ulzerationen, die im Gegensatz zu denen bei M. Behçet nicht schmerzhaft sind und nicht vernarben. Weitere, seltenere und unspezifischere Symptome sind Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Diarrhöen, Arthralgien, Husten und Hautausschläge. Im Labor finden sich eine milde Leukozytose und eine BSG-Beschleunigung.

Schnitzler-Syndrom

Die Ätiologie des Schnitzler-Syndroms ist ebenfalls unklar. Bisher sind ca. 100 Fälle in der Literatur beschrieben. Es ist eine Erkrankung, die letztlich zur Behinderung führt und die durch eine chronische Urtikaria in Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathie vom IgM-Typ charakterisiert ist. Zusätzlich kommen Fieberschübe, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie sowie Gelenk- und Knochenschmerzen vor. Die Hauptkomplikation besteht in der Entwicklung sekundärer »

hämatologischer Malignome wie lymphoproliferativer Erkrankungen oder der Makroglobulinämie Waldenström.

Nicht-bakterielle Osteitis (NBO) und chronisch nicht-bakterielle Osteitis (CNO)

Hierzu gehören nicht-infektiöse, autoinflammatorische, monogenetisch wie auch vermutlich polygenetisch verursachte Erkrankungen, die zu einer sterilen Osteomyelitis führen. Kinder entwickeln meist im Schulalter knöcherne Läsionen und pustulöse Hauteffloreszenzen. Die meisten Fälle sind selbstlimitiert, mitunter kommt es jedoch zu protrahierten Verläufen. Die chronisch-rekurrierende Osteomyelitis (CRMO) ist eine Ausschlussdiagnose und präsentiert sich mit akutem oder schleichendem Beginn von Knochenschmerzen, die von Fieber und Unwohlsein begleitet werden. Klinische und radiographische Befunde gleichen anfänglich einer septischen Osteomyelitis. Es findet sich jedoch keine Abszessentwicklung, Kulturen sind negativ und die Wirkung einer Antibiotikatherapie ist schlecht. Der klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch Perioden von Verschlechterung mit symptomfreien Intervallen. Typische Entzündungsstellen umfassen die Klavikel, Tibia, Femur und die Metaphysen von Röhrenknochen. Assoziierte Autoimmunerkrankungen umfassen CED, Psoriasis, Akne und palmoplantare Pustulose.

Therapie

Therapeutisch können Biologika gegen IL-1, IL-6 oder TNF-alpha zum Einsatz kommen. Glucocorticoide und NSAR sind eine effektive symptomatische Behandlung. Beim PFAPA-Syndrom ist eine Wirksamkeit von Cimetidin, Colchicin und in vielen Fällen auch einer Tonsillektomie beschrieben. Mittel der ersten Wahl bei der CRMO sind NSAR und Steroide; Methotrexat, Sulfasalazin oder auch TNF-α-Blocker werden in therapierefraktären Fällen eingesetzt. Eine weitere Therapieoption besteht in Bisphosphonaten.

Literatur beim Verfasser

Priv. Doz. Mag. Dr. Dipl.oec.med. Jürgen Brunner
Pädiatrische Rheumatologie, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Hypopara-thyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus, charakterisiert durch eine mangelnde Sekretion des Parathormons (PTH), ist eine der wenigen hormonellen Störungen, die mit einem hohen Mortalitätsrisiko assoziiert sind, wenn sie verspätet diagnostiziert und nicht behandelt werden.

Die klassische Manifestation des Hypoparathyreoidismus (HP) ist die Hypokalzämie, klinisch assoziiert mit Tetanie, zerebralen Krampfanfällen, Herzrhythmusstörungen, Laryngospasmus bis hin zum Koma. Sie ist aufgrund der Multiorganbeteiligung (neurologisch, kognitiv, muskulär, kardial) eine Notfallsituation und muss rasch behandelt werden. Die Hypokalzämie kann von intrakraniellen Verkalkungen, Katarakt, Zahnanomalien, Haar- und Fingernägel-Auffälligkeiten, psychomotorischer Retardierung und Muskelhypotonie begleitet sein.

Die primäre Nebenschilddrüseninsuffizienz ist eine seltene Erkrankung und genetisch oder autoimmun bedingt. Sie ist oft mit anderen Pathologien assoziiert (syndromale Form), kann sich aber auch als alleinstehende Erkrankung manifestieren (nichtsyndromale Form). Die chirurgische Entfernung oder Verletzung der Nebenschilddrüsen in Rahmen einer Thyreoidektomie verursacht einen sekundären Hypoparathyreoidismus. Unabhängig vom Pathomechanismus zeigen Patienten verminderte oder nicht-messbare PTH-Serumwerte, eine Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und gelegentlich Hypomagnesiämie. Das Vitamin D und die alkalische Phosphatase sind normal oder im unteren Normbereich. In der Pädiatrie sind genetische Veränderungen die häufigste Ursache. Ein isolierter Hypoparathyreoidismus kann bei einer Agenesie (GCM2-Genmutation) oder autoimmuner Zerstörung der Nebenschilddrüsen beziehungsweise bei genetisch-bedingter Synthese- oder Bioaktivitätsstörungen des PTH (PTH-Genmutationen) auftreten. Eine verminderte PTH-Produktion wurde auch bei Hypomagnesiämie und transienter neonataler Hypokalzämie beschrieben. Komplexe genetische Pathologien mit Hypoparathyreoidismus sind: DiGeorge-Syndrom (TBX1-, NEBL-Gen), Kenney-Caffey-Syndrom (TBCE-, FAM111A-Gen), autoimmun polyglanduläres Syndrom (APS Typ I: AIRE-Gen), CHARGE-Syndrom (CHD7, SEMA3E-Gen), HDR-Syndrom (GATA3) beziehungsweise syndromatische Formen. Auch aktivierende Antikörper am Calcium-Sensing-Rezeptor (Barter-Syndrom Typ 5) können zum klinischen Bild eines Hypoparathyreoidismus führen. Familiäre Fälle, mit isoliertem Hypoparathyreoidismus, vererbt autosomal dominant, rezessiv oder X-linked wurden ebenso in der Literatur beschrieben.

Die klassische Dauertherapie ist eine Kalzium- und Vitamin D-Supplementation. Die intravenöse Kalzium-Gabe erfolgt nur bei akuter Hypokalzämie. Die orale Kalzium-Supplementation erfolgt mit Calciumcarbonat oder Calciumcitrat, in Kombination mit Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) oder Alfacalcidol (1-Hydroxycholecalciferol). Obwohl die Therapie überall verfügbar ist, kann das Management der Erkrankung, aufgrund von Schwankungen der Kalziumwerte, Hyperkalziurie und Nephrokalzinose-Risiko, herausfordernd sein. Die meisten pädiatrischen Fälle verlaufen aber problemlos. Bei schweren Verläufen mit unkontrollierbarer Hyperkalziurie zeigte eine off-label Substitutionstherapie mit rekombinantem 1-34 PTH (Teriparatid) zufriedenstellende Ergebnisse. Die Therapie kann als tägliche Injektionen oder als kontinuierliche subkutane Infusion mithilfe einer Pumpe verabreicht werden, wie sie auch für die Insulinverabreichung verwendet wird. Bei Calcium-Sensing-Rezeptor-Mutationen sollte eine Kalzium- und Vitamin D-Supplementation nur in den symptomatischen Phasen stattfinden, da eine Dauertherapie zu einer Verstärkung der Hyperkalziurie und Nephrokalzinose führen kann.

Literatur bei den Verfasserinnen

Dr. Diana-Alexandra Ertl, Univ. Prof. Dr. Gabriele Häusler

Expertisezentrum für seltene Knochenerkrankungen, Störungen der Mineralisation und seltene Wachstumsstörungen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

© Sebastian Kaulitzki/Science Photo Library

Polycythaemia vera

Die Polycythaemia vera ist eine relativ seltene Erkrankung, aber eine wichtige Differentialdiagnose der Polyglobulie. Aufgrund der günstigen Gesamtprognose ist das primäre Ziel der Therapie die Vermeidung von Symptomen und thromboembolischen Ereignissen.

Die Polycythaemia vera (P. vera) ist eine typische Vertreterin der chronisch myeloproliferativen Erkrankungen und durch eine unkontrolliert ablaufende Überproduktion von Erythrozyten gekennzeichnet. Das mediane Alter bei Diagnose der Erkrankung liegt bei ungefähr 60 Jahren und die Rate an Neuerkrankungen bei knapp zwei Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Durch die lange Lebenserwartung ist die Prävalenz von P. vera-Patienten in der Bevölkerung jedoch deutlich höher.

Pathogenese

Bei der P. vera lässt sich in knapp 98 Prozent der Fälle eine Mutation des JAK2-Gens feststellen, welche eine unkontrollierte Proliferation durch andauernde Aktivierung der JAK-Kinasen in den hämatopoietischen Zellen verursacht (siehe Tab. 1). Diese Mutationen treten sporadisch – also nicht vererbt – auf, können aber familiär gehäuft sein.

Klinische Präsentation und Diagnosestellung

Das Bild der klinischen Beschwerden ist vielfältig und oftmals unspezifisch. Häufig finden sich eine gerötete Gesichtsfarbe, Kopfschmerzen oder Schwindel, der typische aquagene Pruritus (zum Beispiel in der Badewanne) wird nur selten berichtet, ist jedoch sehr spezifisch. Oftmals wird die Verdachtsdiagnose im Rahmen von Blutbildkontrollen gestellt, typischerweise nach Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, die die häufigste Komplikation der P. vera darstellen. Frühe Krankheitssymptome können Mikrozirkulationsstörungen darstellen wie Erythromelalgie oder Parästhesien oder die bereits erwähnten häufigen thromboembolischen Ereignisse. Im längeren Krankheitsverlauf treten auch Fatigueprobleme und Vergrößerungen der Milz auf.

Tab. 1: JAK-2 Mutationen in der P.vera

Mutation	Lokalisation	Häufigkeit bei PV
JAK2 V617F	Exon 14	95 Prozent
JAK2 Exon 12	Exon 12	ca. 3 Prozent

Im Labor findet sich typischerweise eine Polyglobulie mit Vermehrung des Hb und Hämatokrits. Im Vollbild der P. vera zeigt sich zusätzlich eine Vermehrung der Leukozyten und Thrombozyten im Sinne einer trilinearen Hyperproliferation. Durch die autonome Überproduktion der Erythrozyten ist auch oft der endogene Erythropoetin-Spiegel erniedrigt. Diese Charakteristika fließen mit ein in die Diagnosestellung nach WHO-Kriterien von 2016 (Tab. 2).

Die Diagnose P.vera erfordert entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium, wobei jedoch die Bestimmung der Erythrozytenmasse mittels radioaktiver Markierung in Europa keinen klinischen Standard mehr darstellt. Gemäß den WHO-Kriterien ist es bei Vorliegen eines erniedrigten Erythropoetin-Spiegels bei Polyglobulie und Nachweis einer JAK2-Mutation auch erlaubt, die Diagnose einer P. vera ohne Knochenmarksbiopsie zu stellen.

Differentialdiagnose der Polyglobulie

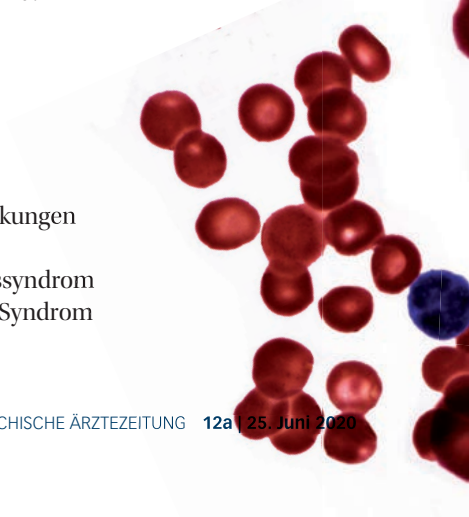
Die P. vera ist eine relativ seltene Erkrankung und reaktive Ursachen für eine Polyglobulie in der Allgemeinmedizin sind deutlich häufiger. Die häufigsten und wichtigsten Differentialdiagnosen in der klinischen Praxis sind:

Relative Polyglobulie:

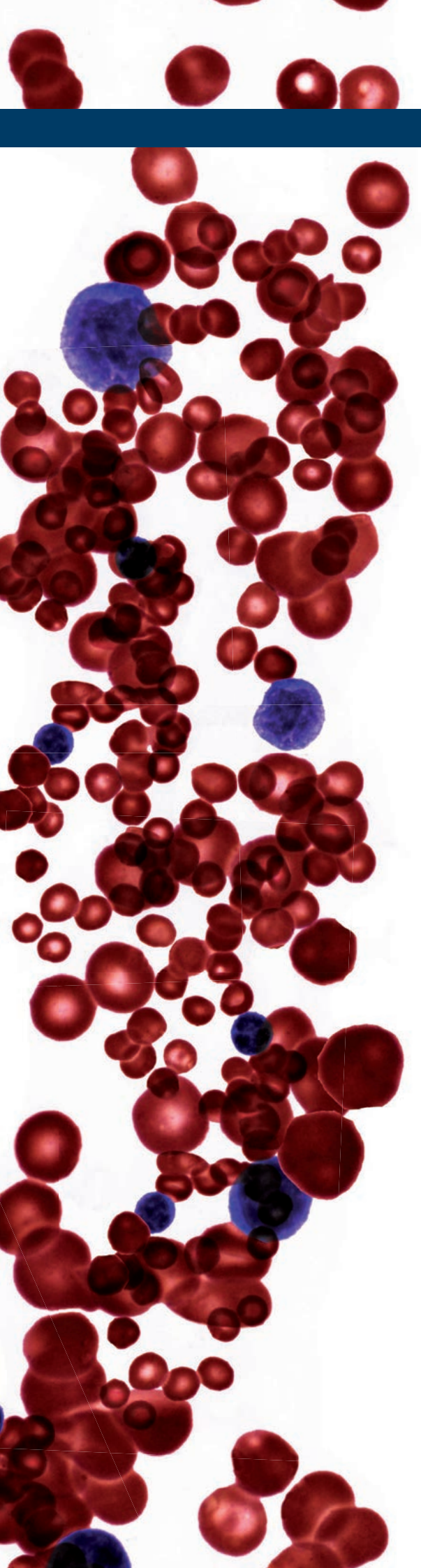
- Diuretika
- Diarrhoe
- Exsikkose

Sekundäre Polyglobulie:

- Chronische Lungenerkrankungen
- Kardiale Erkrankungen
- Obesitas-Hypoventilationssyndrom
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom



© Steve Gschmeissner/Science Photo Library



Tab. 2: Diagnosekriterien der PV, WHO 2016

Hauptkriterien:
A1 Hb>16,5 g/dl / Hämatokrit >49% Männer - / Hb>16,0 g/dl / Hämatokrit >48% Frauen oder um 25% erhöhte Erythrozytenmasse

A2 Trilineäre Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese

A3 Nachweis einer Mutation im JAK2-Gen (JAK2 V617F oder Exon 12 Mutation)

Nebenkriterium: B1 Erniedrigter Erythropoetin-Spiegel

Andere Ursachen:
- Nierenarterienstenose
- Paraneoplasie im Rahmen von malignen Erkrankungen (zum Beispiel hepatozelluläres oder Nierenzellkarzinom)

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung mit Anamnese sowie Basisuntersuchungen wie Lungenfunktion oder Sauerstoffsättigung lassen sich viele der Differentialdiagnosen bereits in der ärztlichen Praxis näher untersuchen und oftmals einschränken. Auch sind Laborbestimmungen des Serum-Erythropoetinspiegels und der JAK-2-Mutation mittlerweile auch in vielen Laboratorien möglich.

Wenn sich die Diagnose einer P. vera erhärtet oder bestätigt wird, sollte der Patient zumindest initial an einer spezialisierten Einrichtung vorgestellt werden. Die weitere Betreuung kann oftmals in enger Abstimmung heimatnah erfolgen und nur weitläufige Kontrollen an einer spezialisierten Einrichtung nötig machen.

Therapie

Die Therapie ist in erster Linie symptomorientiert und soll mögliche Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse reduzieren. Alle Patienten sollten folgendes erhalten:
- Plättchenaggregationshemmer (zum Beispiel Aspirin 100mg täglich)
- Absenken des Hämatokrits mindestens unter 45 Prozent mittels Aderlass

Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (Alter> 60 Jahre oder vorangegangene Thromboembolien) oder stark steigender Myeloproliferation (zum Beispiel Plt über 1 Mio.) sollten mit einer zytoreduktiven Therapie behandelt werden. Hierfür sind Hydroxycarbamid und Ropeginterferon alfa-2b aufgrund ihrer Wirkung auf alle drei myeloischen Zellreihen Mittel der Wahl. Bei Patienten ohne Ansprechen auf diese Therapien ist mittlerweile die Gabe von Ruxolitinib als Tyrosinkinasehemmer und Anagrelid möglich.

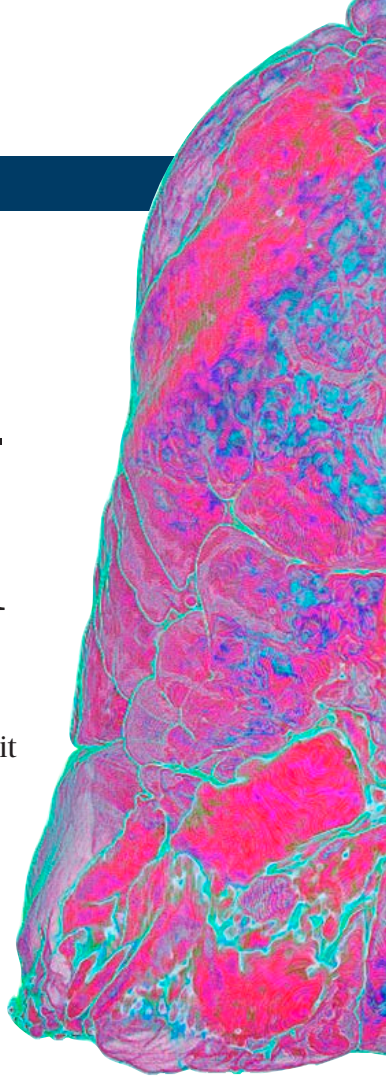
Prognose

Aufgrund der günstigen Gesamtprognose ist das vorrangige Ziel der Therapie die Vermeidung von Krankheitssymptomen und thromboembolischen Ereignissen. ⊙

Literatur beim Verfasser

Assoz. Prof. Dr. Thomas Melchardt PhD
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Hämatologische Ambulanz, Uniklinikum Salzburg

Alpha1-Antitrypsin-Mangel



Der Alpha1-Antitrypsin-Mangel stellt eine häufig unterdiagnostizierte Erbkrankheit dar, die mit der klinischen Entwicklung eines Lungenemphysems assoziiert ist. Die Indikation zur Substitutionstherapie sollte bei jedem Patienten sorgfältig überprüft werden.

Der erstmals 1963 beschriebene Alpha1-Antritypsin-Mangel (AATM) ist, obwohl er eine seltene Erkrankung darstellt, die häufigste Erbkrankheit im Erwachsenenalter. Ein autosomal-rezessiv vererbter Gendefekt führt dabei zur Fehlfaltung der Antiprotease Alpha1-Antitrypsin (AAT), wodurch dessen Sekretion aus den Hepatozyten verhindert wird. Die Akkumulation und Aggregation des fehlgefalteten Alpha1-Antitrypsins, der Alpha1-Antitrypsin-Mangel im Serum und die daraus resultierende Imbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen sind prädisponierend für Lungen- und Leberkrankungen. Die bislang einzig kausale Behandlung stellt die Substitutionstherapie mit AAT dar.

Ätiologie und Pathophysiologie

Alpha1-Antitrypsin, ein hauptsächlich in den Hepatozyten gebildetes Glykoprotein aus 394 Aminosäuren mit der Hauptfunktion eines Proteaseinhibitors, wird durch SERPIN1A, welches auch als Proteaseinhibitor-System (Pi) bezeichnet wird, auf dem Chromosom 14 (14q32.1) kodiert. Dabei wird der Phänotyp des AAT von zwei kodominanten Allelen kodiert, die nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit in der Gelelektrophorese benannt werden (M = medium, S = slow, Z = very slow). Das M-Allel und dessen Subtypen, welche die häufigsten Allele darstellen, gehen überwiegend mit einem normalen Alpha1-Antitrypsin-Spiegel einher. Das S-Allel führt hingegen zu einer intrazellulären Degradation des Proteins und somit zur leichten Verminderung des Alpha1-Antitrypsin-Serumspiegels. Dem Z-Allel liegt ein Aminosäureaustausch in der Position 342 aufgrund einer Einzelnukleotidveränderung zugrunde, welches zur Fehlfaltung des Proteins und somit zur Polymerisation der Proteine im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten führt. Die verminderte Freisetzung des Proteins hat schließlich eine erhebliche Reduktion des Alpha1-Antitrypsin-Spiegels zur Folge. So führt ein PI ZZ Genotyp zu einem Alpha1-Antitrypsin-Serumspiegel, der 15 Prozent der Spiegel eines PI MM beträgt. Sehr selten ist das Null-Allel vorzufinden, welches in zahlreichen unterschiedlichen Varianten existiert. Die zugrundeliegenden Mutationen gehen mit einem fehlerhaften Splicing der RNA, Fehlen der kodierenden Region oder mit einer intrazellulären Proteindegradation einher und führen in der Regel zu einem erheblich verminderten oder nicht mehr nachweisbaren Alpha1-Antitryspin-Spiegel im Serum. Sehr selten (< 1 Prozent) sind Varianten vorzufinden (PiRare), die sich in der Gelelektrophorese wie ein M- oder S-Allel verhalten, jedoch mit einer erheblichen Verminderung des Alpha1-Antitryspin-Spiegels einhergehen, wie beispielsweise Mheerlen oder Mprocida.

AATM-assoziierte Erkrankungen

AAT ist ein Akute-Phase-Protein, dessen Hauptfunktion die Inhibition von Proteasen (Proteaseinhibitor) darstellt. Der Name AAT beruht auf der ersten Beobachtung der inhibierenden Wirkung auf das Pankreasenzym Trypsin. Erst im weiteren Verlauf wurde die Inhibition auf weitere zahlreiche Proteasen beschrieben, wobei die Bindung des AAT an die aus den Granulozyten stammende Neutrophilen-Elastase im Vordergrund steht. Aber auch andere Proteasen, wie Kathepsin G, Proteinase 3 oder Metalloproteinasen werden von AAT inhibiert. Eine aus einem AATM resultierende Imbalance zwischen den Proteasen und Antiproteasen scheint der wesentliche Mechanismus für die Entstehung des Lungenemphysems – der bedeutendsten klinischen Mani-

© K H Fung/Science Photo Library

Der erste Diagnoseschritt ist die quantitative Bestimmung des AAT-Spiegels im Serum.

festation des AATM – zu sein. Die fehlende Inhibition der Proteasen führt zur proteolytischen Destruktion des Bindegewebes und somit zum emphysematösen Umbau des Lungengewebes. Aber auch das Fehlen der antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften des AAT tragen zur Entstehung des Lungenemphysems bei. So führt AAT zur Reduktion proinflammatorischer Zytokine und verhindert die Migration von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die bei einem PI ZZ Genotyp intrahepatisch akkumulierten AAT-Polymeren sezerniert und schließlich im Lungengewebe nachgewiesen werden können. Diese Polymere weisen chemotaktische Eigenschaften auf und tragen somit zu inflammatorischen Prozessen in der Lunge bei.

Zigarettenrauchen stellt bei AATM-Patienten einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung des Lungenemphysems dar. Oxidantien führen zur Modifikation des AAT am Methioninrest, wodurch die proteaseinhibierende Wirkung verloren geht und der inflammatorische Prozess durch oxidiertes AAT, welches chemotaktische Eigenschaften aufweist, aggraviert wird.

Neben einem Lungenemphysem kann ein AATM Erkrankungen der Leber, wie eine Leberzirrhose, eine Pannikulitis oder eine Granulomatose mit Polyangiitis hervorrufen, was vor allem auf die intrazelluläre Akkumulation von AAT-Polymeren zurückzuführen ist.

Diagnostik

Das Wesentliche für die Diagnosestellung ist, an das mögliche Vorliegen eines AATM zu denken und die entsprechende Diagnostik einzuleiten. Dabei ist die quantitative Bestimmung des AAT-Spiegels im Serum – meist mittels Nephelometrie – der erste Diagnoseschritt. Als Grenzwert für eine Unterscheidung zwischen einem PI MM Genotyp und den mit einem AATM einhergehenden Genotypen wird ein AAT-Serumspiegel von 1,1 g/l mit einer Sensitivität von 73 Prozent und einer Spezifität von 86 Prozent angegeben. Bei dieser quantitativen Spiegelbestimmung muss bedacht werden, dass aufgrund der Eigenschaft eines Akute-Phase-Proteins das AAT im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen falsch hoch gemessen werden kann, so dass simultan zur AAT-Bestimmung das C-reaktive Protein mitbestimmt werden sollte. Diese einfache Diagnostik sollte bei allen Patienten mit einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung oder bei Patienten mit der Diagnose eines Asthmas im Erwachsenenalter erfolgen. Bei einem grenzwertigen Ergebnis oder vermindertem AAT-Serumspiegel schließt sich eine Phänotypisierung und/oder Genotypisierung an, die unabhängig vom AAT-Spiegel eine Diagnose erlauben. Bei der Phänotypisierung wird dabei das Protein identifiziert, dessen Wanderungsgeschwindigkeit in der Gelelektrophorese Rückschlüsse auf die Allel-Varianten gibt. Allerdings können dabei beispielsweise Heterozygote mit einem Null-Allel (Mnull) oder andere Mutationen wie Mheerlen unbemerkt bleiben, da sich die Proteine wie ein PI MM Genotyp in der Gelelektrophorese verhalten.

Genauer ist hingegen die Genotypisierung, bei der die spezifischen AAT-Genmutationen nachgewiesen werden. Mithilfe der Polymerase-Chain-Reaction (PCR) können dabei bekannte Gendefekte mittels spezifischer Primer eruiert werden. Eine komplette Gensequenzierung hingegen ist unabhängig von Primern und ermöglicht auch die Detektion sehr seltener Gendefekte. Derzeit stellen sowohl die Phänotypisierung und/oder Genotypisierung den zweiten Schritt in der AATM-Diagnostik dar. Es ist jedoch zu erwarten, dass in Zukunft die Genotypisierung die Phänotypisierung vollständig ablösen wird. Wichtig ist, dass die Patienten vor einer Genotypisierung entsprechend über die genetische Untersuchung aufgeklärt werden.

Bei Diagnosestellung sollten auch die Angehörigen aufgeklärt und untersucht werden. Letztlich ist nicht sicher bekannt, wie viele der Personen mit einem AATM auch klinisch erkranken. »

Daten belegen jedoch, dass bei Diagnose eines Emphysems auf dem Boden eines AATM die Progression der Lungenerkrankung durch einen gleichzeitigen Nikotinkonsum beschleunigt wird. Daher ist es von großer Relevanz, dass AATM-Patienten unbedingt über die Notwendigkeit einer Nikotinkarenz unterrichtet werden.

Zur Beurteilung der Progression des Lungenemphysems dienen Lungenfunktionsparameter wie das forcierte exspiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) und die Diffusionskapazität (DLCO), die Belastbarkeit im Sechs-Minuten-Gehtest sowie Lebensqualitäts-Fragebögen. Die computertomographische Messung der Lungendichte ist im Vergleich zu diesen genannten Parametern sensitiver, wird jedoch noch nicht routinemäßig zur Verlaufskontrolle empfohlen.

Therapie

Grundsätzlich unterscheidet sich die Therapie eines Lungenemphysems auf dem Boden eines AATM nicht von der Behandlung einer klassischen, meist raucherassoziierten COPD. Es liegen keine zuverlässigen Daten vor, die einen differenten Behandlungserfolg auf inhalative Bronchodilatatoren, inhalative Steroide, Langzeitsauerstofftherapie oder Rehabilitation belegen.

Neben dieser klassischen COPD-Behandlung stellt die Substitutionstherapie die gezielte Behandlung bei einem AATM-assoziierten Lungenemphysem dar. Dabei ist die wöchentliche, intravenöse Substitutionstherapie (60 mg/kg KG) vor allem bei Patienten mit einem homozygoten AATM indiziert, sofern der AAT-Serumspiegel <35 Prozent des Normwertes beträgt, eine mittelgradige Lungenfunktionseinschränkung (FEV1 zwischen 30 und 65 Prozent des Sollwertes) und/oder ein ausgeprägter jährlicher Verlust der FEV1 (>50 ml FEV1-Verlust/Jahr) nachzuweisen ist. Dass die Indikation vor allem bei einer mittelgradigen Lungenfunktionseinschränkung gegeben ist, beruht auf älteren Daten von kontrollierten Beobachtungsstudien. Diese zeigten, dass die Substitutionstherapie nur bei Patienten mit einer FEV1 von 31 bis 65 Prozent zu einer geringeren FEV1-Abnahme im Vergleich zur Placebogruppe führt. Bei Patienten mit einer FEV1 ≤30 Prozent oder ≥65 Prozent war kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe zu verzeichnen. Aufgrund der heutigen Datenlage kann jedoch auch bei Patienten nach Beendigung des Tabakrauchens mit einer rasch progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion bei einer FEV1 >65 Prozent des Sollwertes eine Substitutionstherapie auf individueller Basis erwogen werden. Bislang gibt es keine Evidenz für eine Substitutionstherapie bei Patienten mit einem PI SZ, PI MZ Genotyp oder Patienten, die weiterhin rauchen.

Zur Evaluierung der klinischen Effektivität einer AAT-Therapie wurden bisher unterschiedliche Endpunkte wie FEV1, computertomographisch ermittelte Lungendichte, Exazerbationsrate, Lebensqualität und Mortalität untersucht. Eine Hauptlimitation von Placebo-kontrollierten klinischen Studien sind die kurze Laufzeit und die geringen Patientenzahlen. Um etwa einen signifikanten Effekt einer AAT-Therapie auf die Progression des Lungenemphysems mittels Messung der FEV1 nachweisen zu können, wäre eine Placebo-kontrollierte Studie mit 300 Patienten und einer Laufzeit von mindestens drei Jahren notwendig.

Aus diesem Grund sind langfristige Beobachtungsstudien und Registerstudien besser geeignet, um die Effektivität von AAT1-Therapien zur beurteilen. In mehreren dieser Studien konnte eine signifikante Reduktion des FEV1-Verlusts durch die AAT-Therapie gezeigt werden. So war zum Beispiel in der Arbeit von Chapman ein um 23 Prozent geringerer FEV1-Verlust bei den Substitutions-Probanden zu beobachten.

Die erwähnten Limitationen der Placebo-kontrollierten Studien erklären, warum keine signifikanten positiven Ergebnisse bezüglich der anderen gängigen klinischen Endpunkte wie DLCO-Verlust, gesundheitsbezogene Lebensqualität (St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]), Exazerbationsfrequenz und Mortalität beobachtet werden konnten. Allerdings konnte mit der CT-Densitometrie, die als Maß für den Lungenparenchymverlust dient, in einer 2016 publizierten Metaanalyse, die drei randomisiert kontrollierte Studien, einschließlich der EXACTLE-Studie und der RAPID-Studie, umfasste, ein signifikanter Effekt für die Substitutionstherapie nachgewiesen werden.

Durch den positiven Effekt der Substitutionstherapie auf die Abnahme der Lungendichte kann eine günstige Beeinflussung der Mortalität vermutet werden. Auch die Ergebnisse aus Beobachtungs- und Registerstudien weisen auf eine geringere Mortalität durch eine AAT-Substitutionstherapie hin.

Die Datenlage zur Effektivität chirurgischer Therapien wie der Lungenvolumenreduktionschirurgie und der Lungentransplantation ist limitiert und häufig kontrovers. Zusammenfassend scheinen diese therapeutischen Optionen zu einem Benefit zu führen, allerdings in einem geringeren Ausmaß als bei Patienten mit einer raucherassoziierten COPD. Die Lungentransplantation führt zur Verbesserung der Lebensqualität, jedoch bleibt unklar, ob sie zudem einen Einfluss auf die Mortalität hat. Über den Einsatz der endoskopischen Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit einem AATM-assoziierten Emphysem wurde bislang nur in kleinen Fallserien berichtet und bedarf weiterer Evaluation.

Literatur bei den Verfassern

Univ. Prof. Dr. Daniela Gompelmann,
Univ. Prof. Dr. Marco Idzko
Klinische Abteilung für Pulmologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Hereditäres Angioödem

Während das primäre Therapieziel beim hereditären Angioödem früher die Beherrschung der Attacken und die Lebensrettung war, ist dank neuer Therapien in den letzten Jahren das Ziel, Betroffenen ein annähernd normales Leben mit hoher Lebensqualität zu ermöglichen.

Beim Angioödem unterscheidet man heute zwischen histaminergem und Bradykinin (BK)-vermitteltem Angioödem (AE). Das histaminerge Angioödem ist meist mit Urtikaria vergesellschaftet, u.a. auch allergisch vermittelt und spricht auf eine klassische Therapie mit Antihistaminika und Steroide iv gut an. Beim hereditären Angioödem (HAE) ist die erhöhte Gefäßpermeabilität durch BK-Akkumulation mediiert; die klassische Therapie ist nicht wirksam. Das HAE ist eine schwerwiegende, potentiell akut lebensbedrohliche Erkrankung bei Larynxödem. Mit der Einführung eines C1-INH-Konzentrates aus gepooltem Plasma von Gesunden konnte die Sterblichkeit gesenkt werden, nicht jedoch das Leiden.

Die Erstbeschreibung der Erkrankung als eigene Entität geht auf Quincke (daher früher auch „Quincke-Ödem") im Jahr 1882 zurück, gefolgt von Osler (1888), der die Krankheit in einer Familie über fünf Generationen (seit 1762) und deren autosomal-dominante Vererbbarkeit beschrieb. Erst 1963 entdeckten Donaldson und Evans, dass dieser Erkrankung ein Mangel an C1-Esterase-Inhibitor-Protein (C1-INH), einem Protease-Hemmer im Serpin-Superfamily, zugrunde liegt. Heute sind etwa 500 verschiedene Mutationen im C1-INH-Gen auf Chromosom 11q.11.2-q13 bekannt. In der Folge wurde zwischen HAE Typ I (85 Prozent) mit quantitativem C1-INH-Mangel und HAE Typ II (15 Prozent) mit Funktionsmangel unterschieden. Allerdings ist in circa 25 Prozent der Fälle die Familienanamnese negativ, bei diesen Patienten handelt es sich um de-novo-Mutationen.

Neben diesen beiden klassischen HAE-Formen mit C1-INH-Mangel wurde 2000 erstmals von einer HAE-Form mit normalem C1-INH-Wert und normaler Aktivität (nC1-INH-HAE) berichtet, der eine Faktor XIIa missense Mutation zugrunde liegt. 2018 wurden zwei weitere genetische Mutationen und 2019 eine weitere beschrieben, die sich bei nC1-INH-Werten mit ähnlichen Therapie-resistenten Angioödemen manifestieren (Tab. 1).

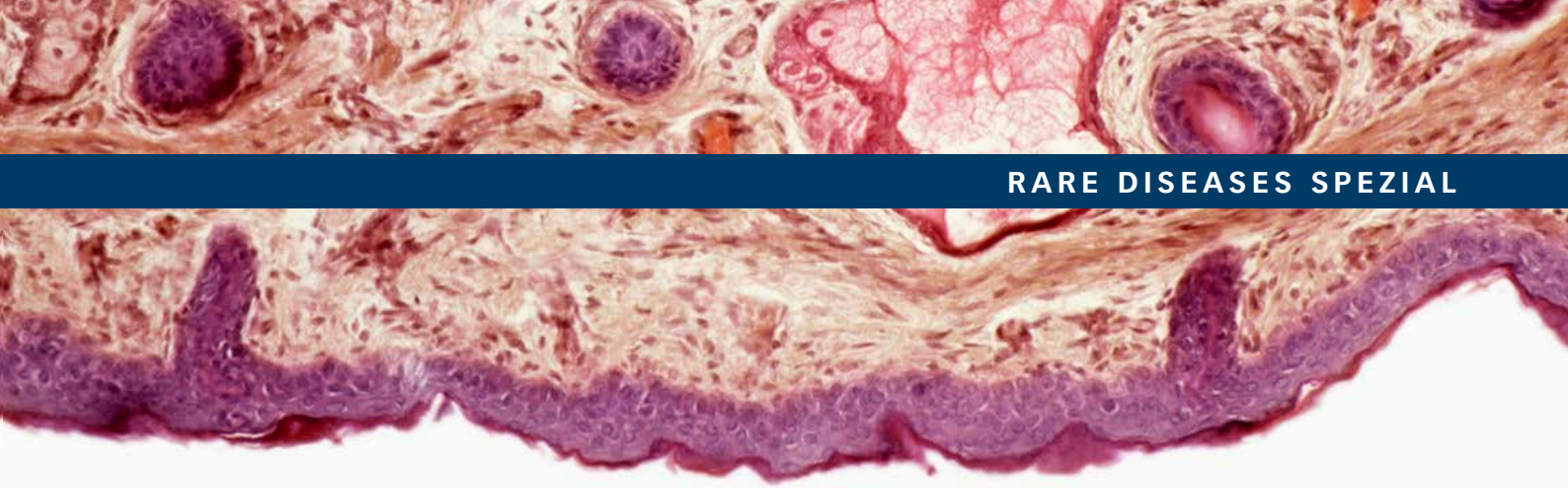
Epidemiologie

Die HAE-Typen I und II gehören mit einer weltweiten Prävalenz von 1:60.000 zu den seltenen Erkrankungen (OMIM #106100) mit einer Mutation auf Chromosom 11q.11.2-q13. Es liegen keine ethnischen und geschlechterspezifischen Unterschiede vor. HAE ist autosomal-dominant vererbt, d.h. bei jeder Schwangerschaft besteht eine 50-prozentige Chance, dass das Kind gesund oder betroffen auf die Welt kommt, wenn ein Elternteil an HAE leidet. Allerdings handelt es sich bei circa 25 Prozent der Fälle um eine de-novo-Mutation mit negativer Familienanamnese, wobei die Vererbung in der Folge wie beschrieben weitergeht. Da es sich bei HAE um eine seltene Krankheit mit nicht charakteristischen Symptomen handelt, geht man von einer höheren Dunkelziffer aus. In Österreich sind bisher circa 150 diagnostizierte Fälle bekannt. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz des erworbenen AE mit relativem C1-INH-Mangel (= erhöhter Verbrauch aufgrund einer zugrundeliegenden Tumor-Erkrankung) bei 1:600.000. In Bezug auf die HAE-Formen mit nC1-INH gibt es noch keine Prävalenzdaten, da sie bisher nur in einigen Familien – meist aus Deutschland, für ANGPT1 aus Italien – beschrieben wurden.

Pathogenese

In der Pathogenese des HAE spielt eine Dysregulation im Komplement-, Gerinnungs- und Kininsystem eine essentielle Rolle. Das C1-INH-Protein ist in zahlreichen Aktivierungsschritten

© Steve Gschmeissner/Science Photo Library



dieser Systeme regulativ und blockierend beteiligt. Wenn es wie bei HAE Typ I und II fehlt oder mangelhaft funktioniert, kommt es zu vermehrter Kallikrein-Aktivierung und Bradykinin-Akkumulation in Gefäßen. FXII-Mutationen (nC1INH-HAE) führen zu erhöhter Plasminsensitivität, wodurch vermehrt FXIIa aktiviert wird und in der Folge hochmolekulares Kininogen (HMWK) gespalten wird. Wiederum durch Kallikrein-Aktivierung kommt es zu vermehrter Bradykinin-Bildung. Ähnliches wird bei Plasminogen1-Mutationen (PLG1-HAE) angenommen; gesteigerte Plasminaktivität führt zu vermehrter FXII-Aktivierung, aktiviertes FXIIa aktiviert wiederum hochmolekulare Kininogene. Diese spalten von Präkallikrein Kallikrein ab, wodurch es zur erhöhten Bradykinin-Bildung und Akkumulation im Kreislaufsystem kommt. Bradykinin ist ein höchst vasoaktives Molekül, das durch seine Bindung an den Bradykinin2-Rezeptor an Endothelzellen zu Vasodilatation und erhöhter Permeabilität der Gefäße und somit zu Ödemen führt. Bei den weiteren Formen ist der genaue Pathomechanismus noch nicht geklärt.

Klinik

Die klinische Folge dieser lokalen Bradikinin-Erhöhung sind massive schmerzhafte Schwellungen, die an allen Körperteilen auftreten können (Abb. 1). Sie betreffen neben Haut-, Mundschleimhaut auch innere Organe, vor allem den Darm und Bauchraum. Durch die Schwellung der Darmwand kommt es zur Anschwellung des Bauches mit sehr starken kolikartigen Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, sodass die Patienten tagelang das Bett hüten müssen. Bis zur Diagnosestellung haben diese Patienten oft eine bis mehrere unnötige Operationen wegen akutem Abdomen hinter sich.

Die Ödeme betreffen am häufigsten die oberen Extremitäten (vermehrte Belastung), gefolgt von unteren Extremitäten, Gesicht, Genitale, Rumpf und Hals, typischerweise an einer Stelle beginnend und sich ausbreitend. Eine HAE-Attacke besteht aus langsamem Anschwellen, stabiler Phase und langsamem Abschwellen über zwei bis drei Tage, gelegentlich bis zu einer Woche. In dieser Zeit ist das berufliche und private Leben massiv eingeschränkt. Gefürchtet sind Schwellungen im Gesicht, Hals- und Zungenbereich, da es hier oft im Verlauf zu Larynxschwellungen kommt, die ohne rasche und korrekte Behandlung zum akuten Erstickungstod führen können. Viele Patienten müssen auch tracheostomiert werden.

Bei etwa einem Drittel der Attacken entwickeln die Betroffenen Prodromalzeichen wie nicht juckende, serpinginöse, erythematöse Flecken, sogenannte Erythema mariginatum, nicht zu verwechseln mit anderen Exanthemen oder Urtikaria. Weitere Prodromie-Zeichen ein bis zwei Tage zuvor sind Müdigkeit, Schläfrigkeit oder lokale Schmerzen vor Schwellungen.

Das Manifestationsalter liegt meist zwischen dem fünften und 12. Lebensjahr beziehungsweise bis zum Ende der dritten Lebensdekade. Allerdings kann die Attacken-Häufigkeit und -Schwere je nach Lebensphase in ein und demselben Patienten stark variieren. »

Tab. 1: Formen des Bradykinin-vermittelten Angioödems

Bradykinin (BK)-mediiertes Angioödem (AE)							
C1-INH-Mangel-AE		C1-INH normal, nC1-INH					
Hereditär	Erworben	Hereditär					Erworben
Typ I C1-INH-HAE	Acquired C1-INH-AAE	F-XII-Mutationen HAE-FXII	Plasminogen-mutationen HAE-PLG	Angiopoietin-1-Mutation HAE-ANGPT1	Kininogen-1-Mutation HAE-KNG1	Unbekannte Mutationen HAE-UNK	ACE-Hemmer-Therapie ACEi-AAE
Typ II C1-INH-HAE							

Abb. 1: Klinische Bilder des HAE

Normalzustand | Larynxödem | Normalzustand | HAE der Unterlippe | HAE Handrücken, Kind | HAE palmar, Kind

Triggerfaktoren

Die häufigsten Triggerfaktoren sind Verkühlung, Infektionskrankheiten, mechanische Traumata, langes Sitzen, Stehen, schweres Tragen, Alkohol, Medikamente wie ACE-Hemmer (angiotensin-converting enzyme), Östrogene, psychischer Stress, medizinische Eingriffe und Operationen. Andererseits können viele Attacken auch ohne ersichtlichen Grund auftreten und die offensichtlichen Trigger nicht jedes Mal eine Attacke auslösen.

Diagnostik

Die klinische Verdachtsdiagnose ergibt sich aus der Klinik, Anamnese und Therapieresistenz der Ödeme. Als nächstes werden die klassischen C1INH-HAE Typ I und II überprüft. Wenn C1-INH und -Aktivität vermindert ist und C4 im Serum verbraucht, dann liegt ein HAE-Typ I vor. Wenn der C1-INH-Wert im Normbereich oder erhöht ist, jedoch die Aktivität (zeigt die Funktionalität an) zusammen mit C4 vermindert, handelt es sich um einen HAE-Typ II. Alle drei Tests müssen zeitgleich durchgeführt werden; dabei gilt es Fehlerquellen wie etwa zu lange Transportwege des Serums (falsch-positive Werte) zu meiden. Bei Auftreten jenseits des 40. Lebensjahres kann ein erworbenes Angioödem vorliegen. In diesen Fällen ist eine Durchuntersuchung in Richtung Tumorerkrankung erforderlich. Die alleinige Bestimmung von C4 ist nicht geeignet, da es auch bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Kreis erniedrigt sein kann. Die verschiedenen Subtypen mit nC1INH können als Ausschluss-Diagnostik beziehungsweise nur durch molekulargenetische Diagnostik erfasst werden.

Therapie

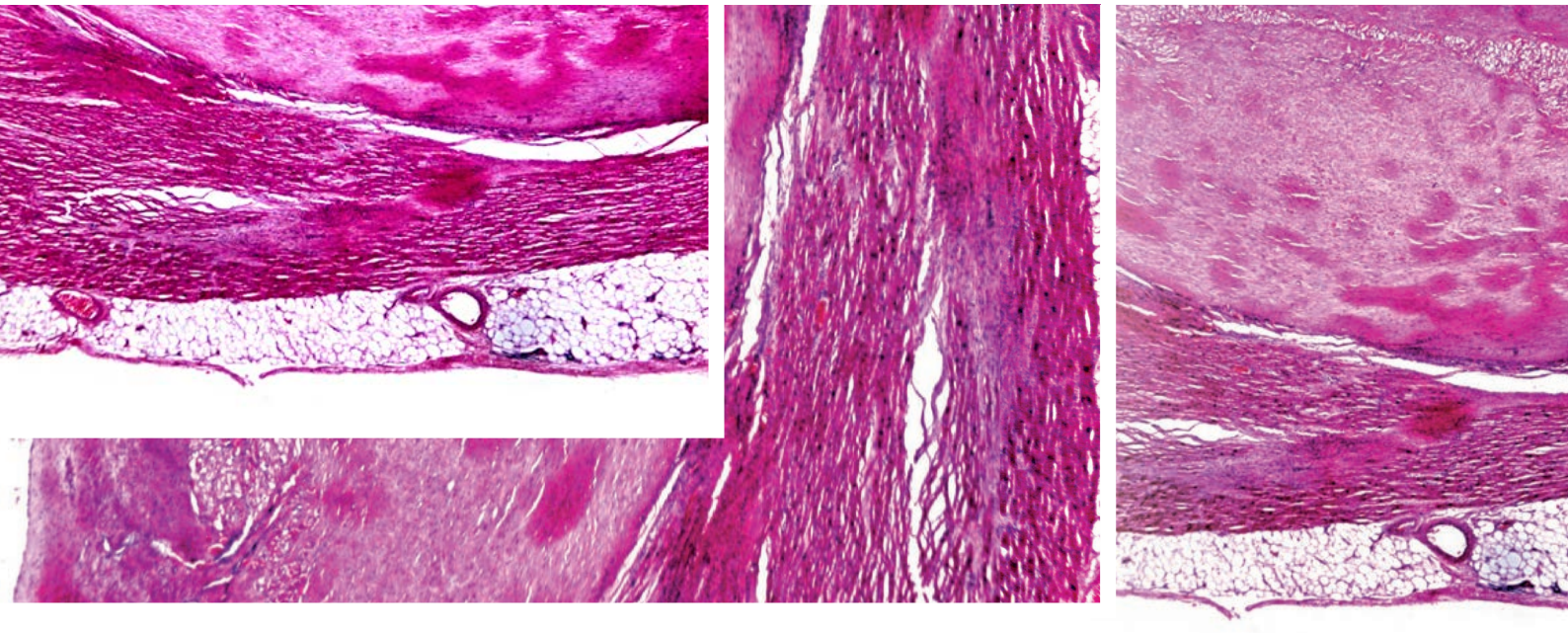
Während seit Bekanntwerden der Erkrankung das primäre Therapieziel die Beherrschung der Attacken und die Lebensrettung war, ist das Ziel dank neuer Therapien in den letzten Jahren, Betroffenen ein annähernd normales, produktives Leben mit hoher Lebensqualität zu ermöglichen. Daher erfolgt die Diagnose, Therapie-Ein- oder -Umstellung sowie die Lebensphasen-gerechte Adaptierung der Therapie dieser Patienten in HAE-Zentren. Nur dann kann die längerfristige Betreuung in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Bereich funktionieren.

Unterschieden wird zwischen einer on-demand-Therapie bei akuten Attacken, prä-operativer Prophylaxe, Kurzzeitprophylaxe für einige Monate in schwierigen Lebensphasen sowie Langzeitprophylaxe für mehrere Monate bis Jahre für schwerst Betroffene. Es sind drei verschiedene intravenöse C1-Esterase-Inhibitoren auf dem österreichischen Markt verfügbar, zwei aus gepooltem humanem Plasma gewonnen und ein rekombinant hergestellter, die alle für akute Attacken-Behandlung zugelassen sind. Daneben gibt es in Österreich ein subkutan applizierbares Präparat, den Bradykinin-R2-Antagonist Icatibant, für akute Attacken. Je früher dieses bei einer Attacke eingesetzt wird, desto besser und schneller ist die Wirkung. Zur perioperativen Prophylaxe sind die beiden iv C1-Inhibitoren aus gepooltem Plasma zugelassen, wobei nur eines auch eine Zulassung für Langzeitprophylaxe hat. Seit März 2019 ist ein alle 14 Tage subkutan applizierbares Biologikum – der lang-wirksame Kallikrein-Antagonist Lanadelumab – als Langzeitprophylaxe zugelassen; es ist nur unter strenger Indikation zu verordnen und ermöglicht Betroffenen ein nahezu normales Leben. Ecallantide hat keine Zulassung in EU-Ländern. Das seit 1960 verwendete Dauerprophylaxe-Präparat Danazol, ein attenuiertes Androgen, das die Bildung von körpereignem C1-INH fördert, hat für die Indikation HAE in der EU keine Zulassung und ist nur mehr schwer zu bekommen. Bei Frauen ist es wegen Virilisierung und anderer Nebenwirkungen schon länger obsolet; auch bei männlichen Patienten sollten die Nebenwirkungen jährlich kontrolliert und eine Umstellung überlegt werden.

Literatur bei der Verfasserin

Ass. Prof. OA Dr. Tamar Kinaciyan
Allergieambulanz und Pädiatrische Dermatologie,
HAE-Sprechstunde: 0664/994 43 411,
Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien

Kardiale Amyloidose



In der Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose gab es in den letzten Jahren weitreichende Entwicklungen. Standen noch vor wenigen Jahren keine spezifischen Wirkstoffe zur Verfügung, so wandelte sich die kardiale Transthyretin-Amyloidose zuletzt durch neue Therapieoptionen von einer unheilbaren zu einer behandelbaren Erkrankung.

© Biophoto Associates/Science Photo Library

Als Amyloide bezeichnet man fehlgefaltete Proteine mit charakteristischer Cross-β-Struktur, die sich durch enzymatische Umwandlungsprozesse als unlösliche Komplexe in Form von Amyloidfibrillen in diversen Organen ablagern und so zu deren Dysfunktion im Sinne der Erkrankung Amyloidose führen. Zu den häufigsten und somit klinisch relevantesten Formen der Amyloidosen, welche sich kardial manifestieren können, zählen die Leichtketten(AL)-Amyloidose und die Transthyretin-Amyloidose (ATTR). Dieser Artikel beschäftigt sich mit der ATTR; bezüglich anderer Amyloidoseformen wird auf einschlägige Literatur verwiesen.

Pathophysiologie

Die Pathogenese der ATTR wird von Transthyretin (TTR) dominiert, ein hepatisch synthetisiertes Transportprotein für Vitamin A und Schilddrüsenhormone. Im Rahmen der Erkrankung lässt sich eine nicht-erblich bedingte, altersassoziierte, Wildtyp-Form (wtATTR) von einer autosomal-dominant vererbbaren, hereditären Form (hATTR) abgrenzen. Während die Pathogenese der wtATTR noch nicht vollständig geklärt ist, kommt es bei der hATTR bedingt durch Punktmutationen im TTR-Gen zur Destabilisierung des TTR-Tetramers und Dissoziation in seine Mo-

nomere. Diese diffundieren in das umliegende Gewebe und bilden durch enzymatische Umwandlungsvorgänge unlösliche Komplexe in Form von Amyloidfibrillen.

Klinische Präsentation

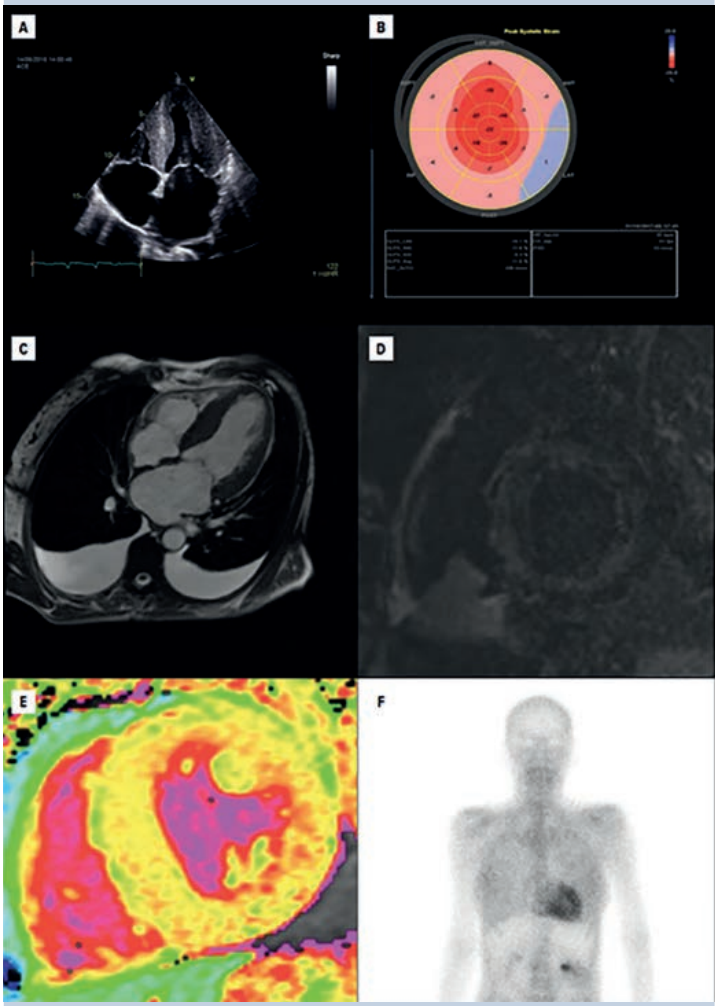
Die klinische Präsentation ist primär von der Organmanifestation der Amyloidfibrillen abhängig, wobei sich TTR-Ablagerungen vorwiegend im Herzen und/oder peripheren Nervensystem manifestieren. Erstere führt zu einer Verdickung des Myokards, die mit einer erhöhten Steifigkeit mit begleitender diastolischer und systolischer Funktionseinschränkung einhergeht. Klinisch präsentieren sich betroffene Patienten oft mit Symptomen der globalen Herzinsuffizienz, die meist mit dem Auftreten von Belastungsdyspnoe, Pleuraergüssen und Beinödemen sowie Hepatomegalie, Aszites und einem erhöhten Jugularvenendruck einhergeht. Des Weiteren können Amyloidablagerungen in den Herzkranzgefäßen zu Symptomen einer Angina pectoris führen. Einlagerungen im Reizleitungssystem können einerseits Schwindel und Synkopen begünstigen, sich anderseits aber auch als lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien manifestieren, sodass sich Patienten mit kardialer Amyloidose (KA) nicht selten mit einem Schrittmacher oder einem implantierbaren Kardioverter/Defibrillator (ICD) präsentieren. Ein Befall des autonomen Nervensystems kann zu autonomen Störungen wie der orthostatischen Hypotonie und der gastrointestinalen Dysmotilität führen, während Ablagerungen im peripheren Nervensystem durch Polyneuropathien und/oder auftretendes Karpaltunnelsyndrom gekennzeichnet sind.

Diagnose

Die klinische Präsentation des Patienten und laborchemische Veränderungen im Sinne einer Erhöhung der Biomarker NT-proBNP und Troponin T sowie Veränderungen in der Elektrokardiographie (zum Beispiel QRS-Niedervoltage oder Vorhofflimmern), können erste Hinweise auf eine kardiale Beteiligung einer suspizierten Amyloidose liefern.

Die weitere Abklärung wird vorwiegend von bildgebenden Verfahren dominiert. Dabei nimmt aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit die Echokardiografie eine wichtige Rolle ein. Zu den sogenannten „Red Flags", die auf eine kardiale Amyloidose hinweisen können, zählt die bi-ventrikuläre Verdickung. Sie wird meist von einem hypertrophierten interatrialen Septum und »

Abb. 1: Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der kardialen Amyloidose (KA)



A und B: Echokardiografische Charakteristika
A: Vier-Kammer-Blick mit dem Vollbild einer KA: Linksventrikelhypertrophie und vergrößerte Vorhöfe
B: Strain-Analyse des linken Ventrikels mit dem für die KA typischen „apical sparing"

C–E: Magnetresonanz-tomografische Charakteristika
C: Vier-Kammer-Blick mit dem Vollbild einer KA
D: „Late gadolinium enhancement"-Aufnahme in der kurzen Achse mit diffus-fleckiger myokardialer Kontrastmittelaufnahme
E: „Native T1 Map" in der kurzen Achse mit stark erhöhten myokardialen T1-Zeiten (hellgelb bis rötlich), die typisch für eine KA sind

F: Knochenszintigrafie mit ausgeprägter myokardialer Traceranreicherung

© Klinische Abteilung für Kardiologie/MedUni Wien

vergrößerten Vorhöfen begleitet. Darüber hinaus erlaubt der Global Longitudinal Strain (GLS) eine zuverlässige Beurteilung der linksventrikulären Funktion, wobei ein vor allem basal reduzierter GLS („apical sparing") eine diagnostische Schlüsselrolle einnimmt (Abb. 1: A, B). Außerdem finden sich auch häufig ein Perikarderguss und/oder Pleuraergüsse. Zusätzlich bietet die kardiale Magnetresonanztomografie die Möglichkeit, mittels „Late-Enhancement"-Aufnahmen und T1-Mapping-Sequenzen Amyloidablagerungen im Myokard zu quantifizieren (Abb. 1: C-E). Die wichtigste nicht-invasive bildgebende Untersuchungsmethode zur Diagnose einer kardialen ATTR stellt jedoch die Knochenszintigrafie mit radioaktiv markierten Tracern dar (Abb. 1: F).

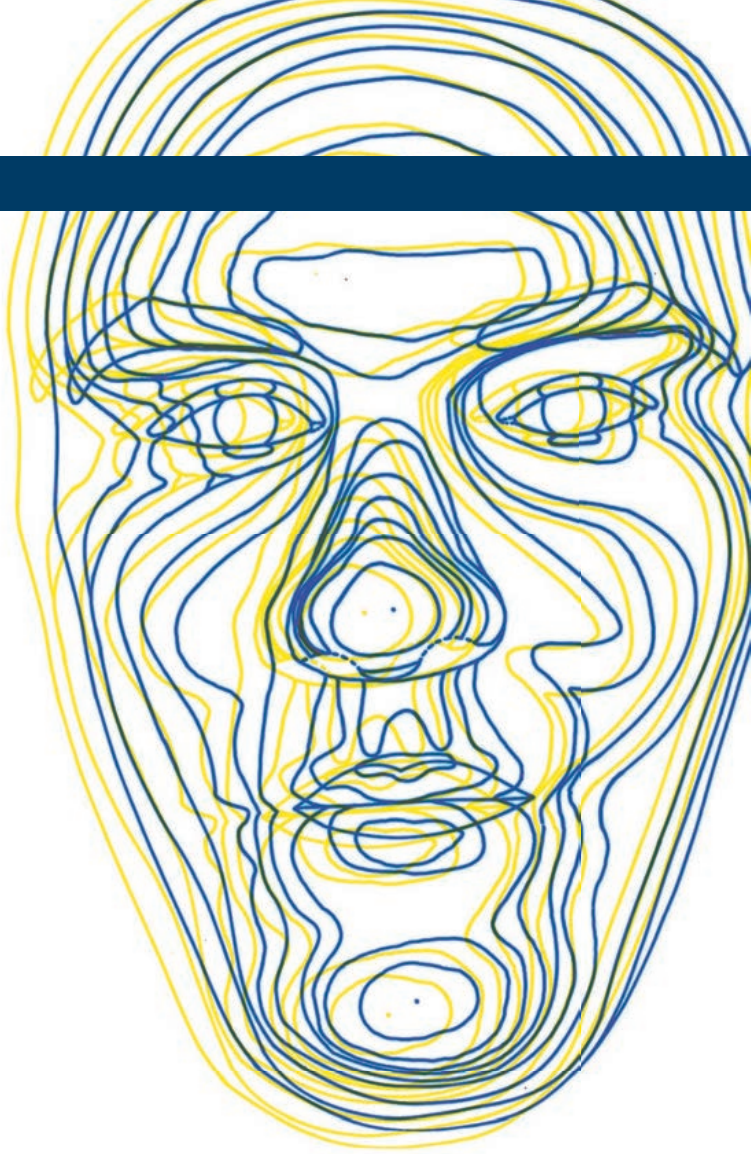
Neben den bildgebenden Verfahren bildet die Serum- und Urinanalyse eine weitere diagnostische Säule. Dabei kann das Vorliegen einer pathologischen Kappa-/Lambda-Ratio oder das Vorliegen von Paraprotein in der Serum- und/oder Harndiagnostik auf eine AL-Amyloidose hinweisen, die differentialdiagnostisch jedenfalls in Betracht gezogen werden sollte. Aufgrund des breiten Spektrums an diagnostischen Möglichkeiten, ist heutzutage eine korrekte Diagnosefindung in den meisten Fällen auch ohne Endomyokardbiopsie möglich. Bei unklaren Befundkonstellationen oder speziellen Fragestellungen gilt die Herzmuskelbiopsie nach wie vor als Goldstandard in der Amyloidosediagnostik.

Therapie

Den Grundstein der supportiven Therapie von Patienten mit kardialer ATTR bilden Diuretika, während für den Einsatz typischer Herzinsuffizienzmedikamente wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten keinerlei Evidenz vorliegt. Spezifische, kausale Therapien richten sich nach der Art der vorliegenden Amyloidose (wtATTR vs. hATTR) und bestehen entweder in einer Stabilisierung der TTR-Tetramere (Tafamidis) oder in einer gezielten Hemmung der TTR-Produktion auf molekularer Ebene (Patisiran, Inotersen). ⊙

Literatur bei den Verfassern

Dr. René Rettl , Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Diana Bonderman
Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien



Akromegalie

Die Akromegalie wird oft Jahre nach Beginn der ersten Symptome und morphologischen Veränderungen diagnostiziert. Eine Früherkennung und rechtzeitige Behandlung hat einen äußerst positiven Einfluss auf Komorbiditäten, Lebensqualität und Mortalität.

Die Akromegalie ist mit einer Inzidenz von drei bis vier Patienten pro Million Einwohner pro Jahr eine seltene Erkrankung, die durch die Überproduktion des Wachstumshormons (GH) verursacht wird. Grund hierfür sind in den meisten Fällen Wachstumshormon-produzierende Hypophysenadenome. Im Kindes- und Jugendalter führt eine GH-Überproduktion zu Gigantismus. Nach Epiphysenschluss bewirkt die exzessive GH-Sekretion typische Veränderungen der Gesichtszüge, eine deutliche Vergrößerung der Hände und Füße sowie eine Organomegalie. Eine Früherkennung hat einen äußerst positiven Einfluss auf Komorbiditäten, Lebensqualität und Mortalität.

Klinik

Im Erwachsenenalter entwickelt sich die Akromegalie in der Regel schleichend, mit Beschwerden und morphologischen Veränderungen, die konsekutiv zunehmen. Bis zur Diagnose dauert es daher oft viele Jahre. Die unterschiedlichen Symptome und Phänotypen wie Arthropathien und Fußvergrößerung, Struma multinodosa oder Hyperthyreose, Hyperhydrosis, Libido-/Potenzstörungen und Dysmenorrhoe führen Patienten zu Ärzten verschiedener Fachrichtungen (Tab. 1). In manchen Fällen wird Akromegalie erst aufgrund der lokalen Effekte des wachsenden Hypophysenmakroadenoms wie Gesichtsfeldeinschränkungen

Tab. 1: Phänotyp, Symptome und Komorbiditäten

PHÄNOTYP	SYMPTOME	KOMORBIDITÄTEN
Prognathie/Makrognathie	Kopfschmerzen	Hypertonie
Hyperostosis frontalis	Sehstörungen	Diabetes mellitus
Tiefe Nasolabialfalte	Libido- und Potenzverlust	Schlafapnoesyndrom
Vergrößerung der Nase	Dysmenorrhoe	Kardiovaskuläre Erkrankungen
Vergrößerung der Hände und Füße	Gelenkschmerzen	Karpaltunnelsyndrom
Makroglossie	Hyperhidrosis	Arthropathie
Tief werdende Stimme	Parästhesien	Struma
Verbreitete Zahnabstände		Hyperthyreose
Organomegalie		
Hautverdickung		

© mauritius/Steven Needell; Dr. Robin Williams/Science Photo Library

(typischerweise bitemporale Hemianopsie durch Chiasmaopticum-Kompression) oder starken Kopfschmerzen diagnostiziert.

Die metabolischen Wirkungen von GH führen zu einer gestörten Glukosetoleranz bis hin zu Diabetes. Zu den häufigsten internistischen Komplikationen gehört die arterielle Hypertonie, die wiederum ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen ist. Häufig findet sich auch ein Schlafapnoesyndrom. Es besteht ein erhöhtes Malignomrisiko, weshalb Vorsorgeuntersuchungen wie Coloskopie, Mammographie etc. empfohlen sind. Die Akromegalie ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert; diese steigt mit zunehmendem Alter, höheren IGF-I-Werte sowie bei Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen.

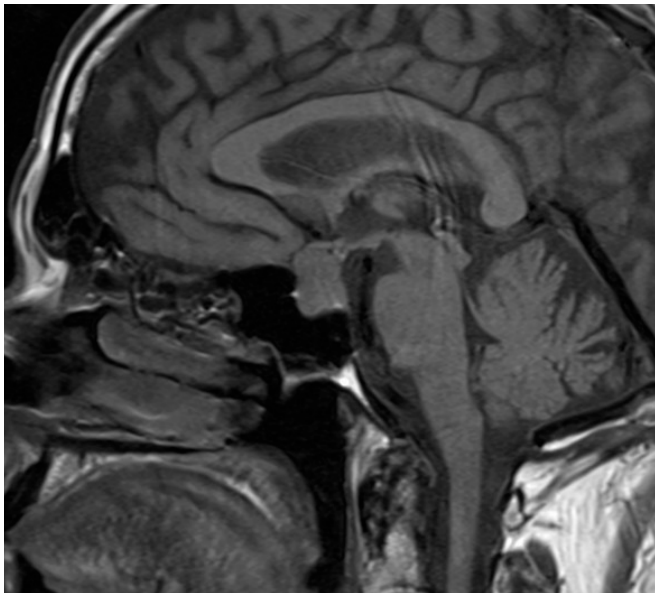
Diagnose

Erhöhte Wachstumshormon- und IGF-I Konzentrationen sowie eine mangelnde Suppression von GH im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) bestätigen die Diagnose. Im Hypophysen-MRT findet sich in der Regel ein Hypophysenadenom, am ehesten ein Hypophysenmakroadenom (Abb. 1).

Therapie

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Tumorentfernung mittels einer transsphenoidalen Operation. Makroadenome mit extrasellärer Expansion können nicht vollständig reseziert werden; in diesem Fall zielt die Operation auf eine maximale Tumorverkleinerung oder „debulking“ ab. Für Patienten, die postoperativ nicht geheilt sind oder aufgrund der vielen Komorbiditäten nicht für eine Operation freigegeben werden können, gibt es medikamentöse Therapiealternativen: Somatostatin-Rezeptor-Liganden (Lanreotid, Octreotid LAR, Pasireotid), den

Abb. 1: MRT: Hypophysen-Makroadenom bei Akromegalie

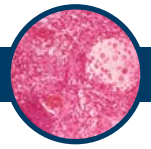


Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten Pegvisomant oder bei milder Erkrankung auch Dopamin-Rezeptor-Agonisten. Ziele der Behandlung sind nicht nur die Normalisierung der GH- und IGF-1-Konzentrationen und Kontrolle der Tumorgröße, sondern auch die Besserung der Symptome und Lebensqualität, Behandlung der Komorbiditäten und Senkung der Mortalität. ⊙

Literatur bei der Verfasserin

Assoc. Prof. Dr. Greisa Vila

Ambulanz für Hormonelle Erkrankungen,
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien



Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten sind eine heterogene Gruppe von seltenen angeborenen Erkrankungen mit einer gemeinsamen Pathogenese: Durch einen genetischen Defekt akkumulieren unterschiedliche Substanzen in Lysosomen, wodurch Zellvergrößerung, Fehlfunktionen oder Zelltod resultieren.

Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten (lysosomal storage diseases, LSD) sind – obwohl es sich um angeborene Stoffwechseldefekte handelt – zum Zeitpunkt der Geburt meist unauffällig. Viele Erkrankungen zeigen sich erstmals im Kindes- und Jugendalter, aber auch eine Manifestation im höheren Erwachsenenalter ist möglich.

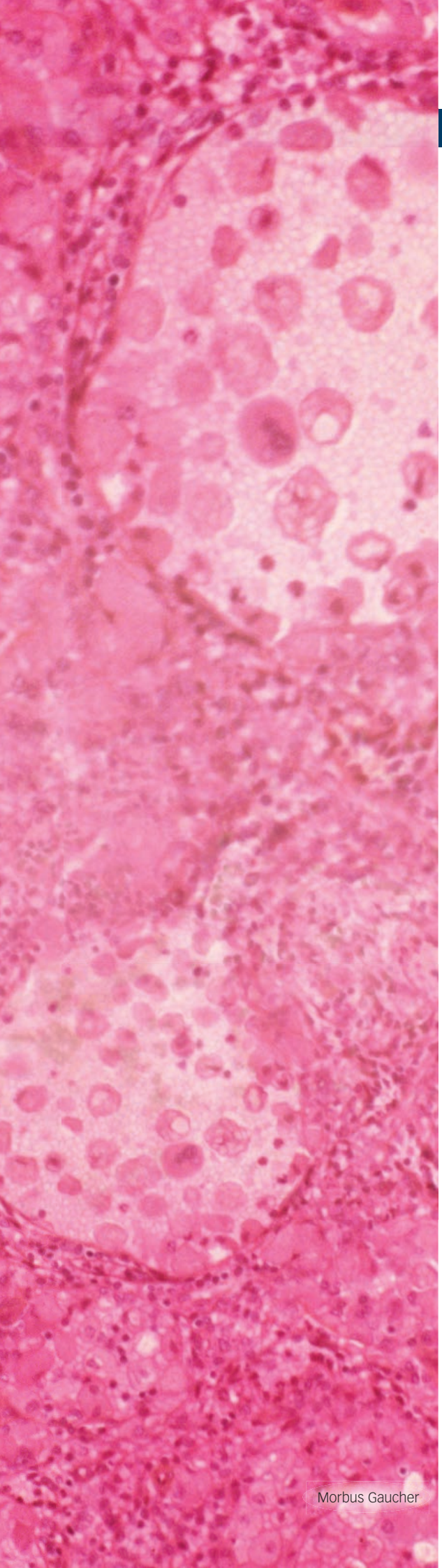
So unterschiedlich die gespeicherten Substrate und die vornehmlich betroffenen Zelltypen und Organe sind, so heterogen ist auch die klinische Präsentation von Patienten mit LSD. Je nach gespeicherten Substanzen werden LSD in Sphingolipidosen, Mucopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen und Glycoproteinosen u.a. unterschieden. Im klinischen Spektrum finden sich meist Multisystemerkrankungen mit sehr unterschiedlichen Schwerpunkten.

Aufgrund der verschiedenen klinischen Erscheinungen stellen LSD besondere diagnostische Herausforderungen an Ärzte verschiedenster Fachdisziplinen. Wenn es sich auch um seltene Erkrankungen handelt, müssen Leitsymptome vom Arzt erkannt werden und Screening-Untersuchungen in die Wege geleitet werden. Für immer mehr LSD ist ein Screening beziehungsweise Ausschluss mittels Trockenbluttests einfach möglich. Dadurch kommt der Patient nicht nur – oft nach jahrelangen Irrwegen – zu einer Diagnose, sondern kann auch von der rasanten Entwicklung wirksamer Therapien profitieren.

Therapeutisch wird bei einer Reihe von LSD das defekte Enzym mittels regelmäßiger Infusionen ersetzt. Durch eine besondere Glykosylierung werden die rekombinanten Enzyme sehr effektiv von Zellen aufgenommen und in die Lysosomen transportiert. Für einzelne Krankheiten stehen auch orale Therapien zur Verfügung. Auch gentherapeutische Strategien werden entwickelt. Im Folgenden werden exemplarisch einige LSD beschrieben, für die wirksame Therapien zugelassen sind.

M. Gaucher (OMIM 230800 Typ 1), benannt nach dem französischen Arzt Philippe Charles Ernest Gaucher, ist eine Sphingolipidose mit Speicherung von Glukozerebrosid vorwiegend in Makrophagen in Milz, Leber, Knochenmark, bei schwereren Formen auch in der Lunge. Die Prävalenz des autosomal-rezessiv vererbten Mangels an Glukozerebrosidase (Gen: *GBA*) liegt bei 1:70.000, in der Ashkenazi-jüdischen Bevölkerung mit 1:700 jedoch deutlich höher. M. Gaucher kann in jedem Lebensalter erstmanifestieren. Leitsymptome sind Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, Anämie und Knochenschmerzen. Die Patienten klagen weiters über Fatigue, Blutungsneigung, bei ausgeprägter Organomegalie auch über Bauchbeschwerden. Eine spezifische neurologische Manifestation findet sich beim hierzulande vorherrschenden Typ 1 nicht, wohl aber ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Parkinson-Syndrom. Die typischen, unter Behandlung seltenen „Gaucher-Krisen" sind heftige Schmerzzustände auf Basis von Knocheninfarkten. Diagnostisch wegweisend ist neben den Blutbild- und Organveränderungen im Routinelabor oft ein erhöhtes Ferritin mit normaler Transferrinsättigung. Die Diagnose sollte über eine Bestimmung der Glukozerebrosidase-Aktivität in Leukozyten des peripheren Blutes gestellt werden. Dazu sind Trockenblutkarten verfügbar, die kostenlos zur Verfügung gestellt werden. Therapeutisch gibt es mehrere Optionen. Die Enzymersatztherapie mittels zweiwöchentlicher Infusion von Imiglucerase oder Velaglucerase alfa wird seit mehr als 20 Jahren angewendet. Zusätzlich gibt es nun

© CNRI/Science Photo Library


Morbus Gaucher

auch eine sehr wirksame orale Substratreduktionstherapie mit Eliglustat. Dabei wird die Produktion von Glukozerebrosid partiell gedrosselt, sodass die Restaktivität der Glukozerebrosidase ausreicht, um das Substrat abzubauen.

M. Fabry (OMIM 301500) ist ebenfalls eine Sphingolipidose, der aber ein X-chromosomal vererbter Defekt der sauren α-Galaktosidase A (Gen: *GLA*) zugrunde liegt. Es kommt dabei zur Speicherung von Globotriaosylceramid (GL-3) vor allem in Herz, Endothel und Niere. Die klassische Form manifestiert sich bei Buben im Kinder- und Jugendalter mit akralen Schmerzen und Parästhesien, Hypohidrose und Angiokeratomen der Haut. Typisch sind auch Hornhaut- (Cornea verticillata) und Linsenveränderungen. Es entwickelt sich eine Proteinurie, die unbehandelt um die dritte bis fünfte Dekade zur Niereninsuffizienz führt. Darüber hinaus entwickeln Patienten kardiale Symptome (Hypertrophie, KHK, Arrhythmien) und frühe zerebrovaskuläre Ereignisse, die insgesamt die Lebenserwartung um rund 20 oder mehr Jahre reduzieren. Während für die klassische Form die Prävalenz bei 1:80.000 liegt, so sind die weniger ausgeprägten spät manifestierenden Formen sehr viel häufiger (bis 1:3.000). Auch Frauen können erkranken, sind aber später und deutlich milder betroffen. Diagnostisch wegweisend ist oft die linksventrikuläre Hypertrophie. Die Diagnose erfolgt bei Männern mittels enzymatischer Testung; bei Frauen muss zu Diagnose und Ausschluss jedenfalls eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Auch bei M. Fabry ist der Therapiestandard die Enzymersatztherapie (Agalsidase alfa, Agalsidase beta). Seit kurzem ist auch für Patienten mit passenden Mutationen eine orale pharmakologische Chaperontherapie mit Migalastat zugelassen.

Beim **M. Pompe** (OMIM 23230, Glykogenspeicherkrankheit Typ II) handelt es sich in erster Linie um eine progrediente, häufig letal verlaufende Muskelerkankung. Durch Mangel an saurer α-1,4-Glukosidase (Gen: *GAA*) kann Glykogen nicht vollständig abgebaut werden. Dieser Schritt findet anders als der übrige Glykogenabbau im Lysosom statt. Die Akkumulation von Glykogen in Lysosomen führt zur Zerstörung von Muskelzellen und damit zu einer progredienten Myopathie. Patienten mit der infantilen Form werden im ersten Lebensjahr manifest und weisen neben einer ausgeprägten Muskelschwäche und Atemnot eine Herzbeteiligung im Sinne einer hypertrophen Kardiomyopathie auf. Patienten mit der infantilen Form sind rasch progredient und versterben unbehandelt meist vor Ende des zweiten Lebensjahres. Die „late-onset"-Form des M. Pompe, die in jedem Lebensalter manifest werden kann, befällt zu Beginn die proximale Extremitäten- und die paraspinale Muskulatur, in weiterer Folge auch die Atemmuskulatur. Auch hier ist die Diagnose durch Test der Enzymaktivität zu stellen, die in Leukozyten des peripheren Blutes, Fibroblasten oder einer Muskelbiopsie gemessen werden kann. In der Muskelbiopsie findet sich auch eine vermehrte Glykogenspeicherung. Alternativ wird die Diagnose molekulargenetisch gestellt. Für den M. Pompe gibt es ebenfalls eine Enzymersatztherapie (Alglucosidase alfa), die bei late-onset-Patienten eine deutliche Verbesserung der Muskelkraft und der Gehstrecke sowie eine Stabilisierung der Atemfunktion gezeigt hat. Bei der infantilen Form wird durch die Enzymersatztherapie neben muskulären Verbesserungen auch das Respirator-freie und das Gesamtüberleben deutlich verbessert. »

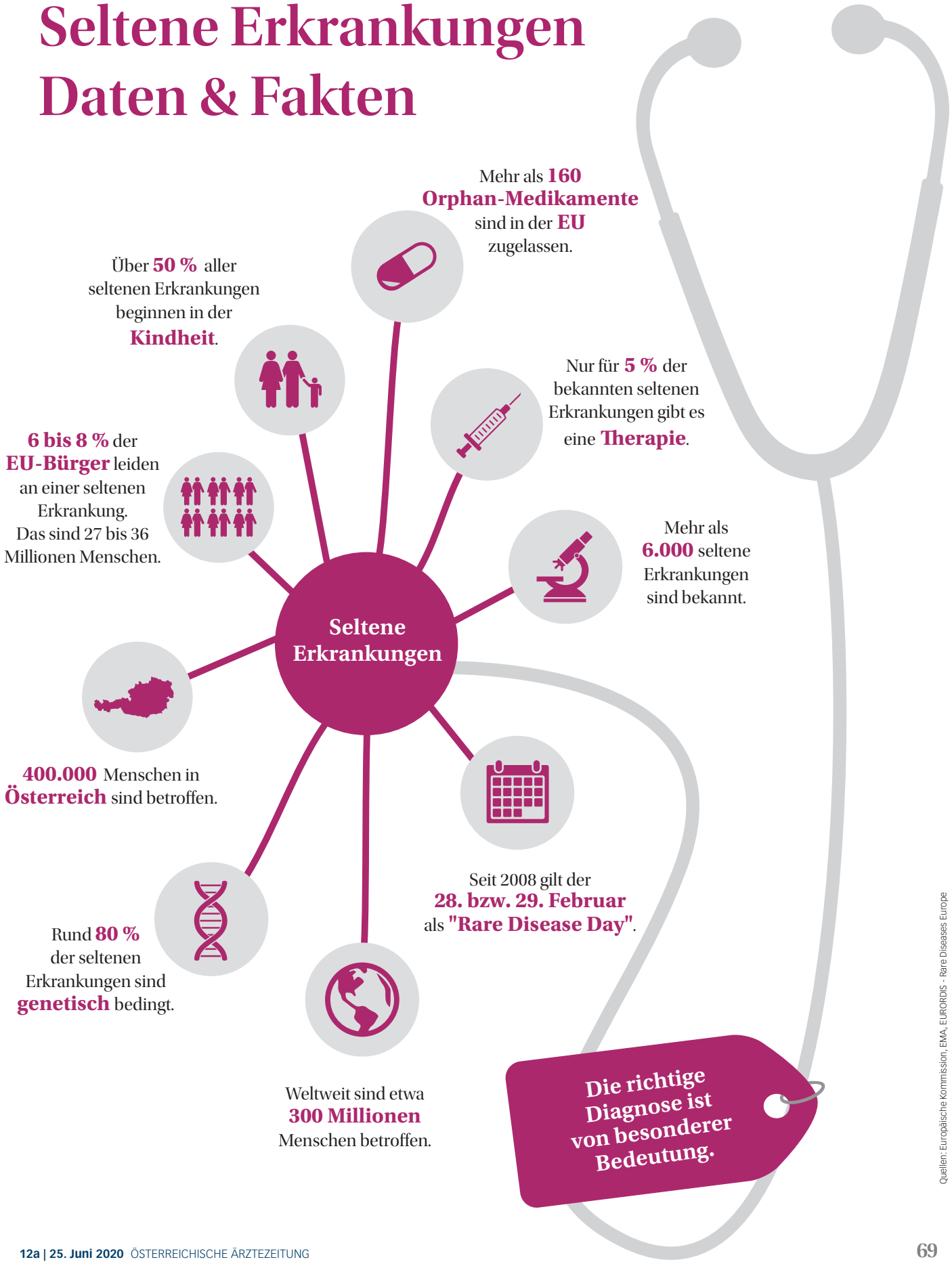
Mukopolysaccharidosen (MPS) sind eine Gruppe von LSD, bei denen auf Grund angeborener Enzymdefekte Glukosaminoglykane nicht korrekt abgebaut werden können. Eine Reihe von Organsystemen sind dabei betroffen. Charakteristisch sind Skelettmanifestationen u.a. mit typischer grober Facies und Bindegewebsveränderungen mit und ohne ZNS-Beteiligung. Auch bei MPS gibt es unterschiedlich schwere Verlaufsformen, wobei die Erstmanifestation meist im Kleinkindesalter auftritt. Beispielhaft sei hier die Mukopolysaccharidose Typ I erwähnt, bei der die schwerste Verlaufsform als M. Hurler (oder Pfaundler-Hurler, OMIM 607014) bezeichnet wird und in den ersten beiden Lebensjahren manifestiert. Neben Skelettmanifestationen wie stark verändertem Gesicht, Gibbusbildung, Myelonkompression und Dysostosis multiplex fallen Hepatosplenomegalie, Atemwegsobstruktion, Hornhauttrübung, Hernien, Herzbeteiligung und ausgeprägte Entwicklungsverzögerung auf. Viele Patienten versterben um das zehnte Lebensjahr. Die mildeste Form der MPS I (M. Scheie) hingegen zeigt sich oft im Kindes- und Jugendalter und ist durch Aortenklappenbeteiligung, Gelenksbeteiligungen, Hornhauttrübung bei weitgehend normaler Gesichtsform charakterisiert. Der MPS I liegt ein autosomal-rezessiver Mangel an α-Iduroindase (Gen: *IDUA*) zugrunde. Die Auftrennung und Quantifizierung der Glukosyminoglykane im Harn liefert Hinweise auf MPS und auf den vorliegenden Typ. Diagnostisch sind für viele MPS Enzymtests aus dem Blut, bestätigt durch die Molekulargenetik. Für MPS I (Laronidase) wie auch für MPS II (Hunter; OMIM 309900; Idursulfase), MPS IVA (Morquio A; OMIM 253000; Elosulfase alfa), MPS VI (Maroteaux-Lamy; OMIM 253200; Galsulfase) und MPS VII (Sly; OMIM 253220; Vestronidase alfa) stehen Enzymersatztherapien zur Verfügung. Von großer Bedeutung sind bei allen MPS-Formen die supportiven Behandlungen mit physikalisch-medizinischen, orthopädischen, chirurgischen und vor allem neurochirurgischen Therapien von Komplikationen, Hörhilfen sowie soziale Maßnahmen.

Die **α-Mannosidose** (OMIM 248500) gehört zu den Glykoproteinosen. Der Mangel der lysosomalen α-Mannosidase (Gen: *MAN2B1*) führt zu einem gestörten Abbau von Kohlenhydrat-Seitenketten von Glykoproteinen mit α-mannosidischen Bindungen. Die Krankheit ist sehr selten (etwa 1:300.000) und wird autosomal-rezessiv vererbt. Patienten mit milden Formen werden nach dem zehnten Lebensjahr manifest und zeigen meist keine Skelettabnormalitäten sowie eine langsame Progression, während Patienten mit schweren Formen früh durch rasch progrediente ZNS-Beteiligung und Infektionen versterben. Mildere Formen werden meist durch die zerebelläre Beteiligung mit Ataxie manifest, auch psychiatrische Symptome treten auf. Dazu kommen Hornhauttrübung, Hepatosplenomegalie, Gelenkszerstörungen und Myopathien unterschiedlicher Ausprägung. Die Diagnose wird anhand der reduzierten Aktivität der α-Mannosidase in Leukozyten des peripheren Blutes oder Fibroblasten gestellt und durch eine molekulargenetische Analyse bestätigt. Für die α-Mannosidose ist eine Enzymersatztherapie mit Velmanase alfa verfügbar, ergänzt durch supportive Maßnahmen. ⊙

Literatur beim Verfasser

Prim. Univ. Prof. Dr. Thomas Stulnig
3. Medizinische Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing mit neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Seltene Erkrankungen Daten & Fakten



Quellen: Europäische Kommission, EMA, EURORDIS - Rare Diseases Europe