

S

Spezial

Österreichische
Ärztezeitung

RARE DISEASES

VIelfältige
HERAUSFORDERUNGEN



Alexandra Wolffinger, Oliver Helk

MED-KITCHEN

Gesund & Genuss

Kulinarische Highlights aus der Ernährungsmedizin!

Seit einigen Jahren veranstaltet die Ärztekammer für Wien Kochabende in Zusammenarbeit mit renommierten Köchinnen und Köchen sowie Ernährungsexpertinnen und -experten.

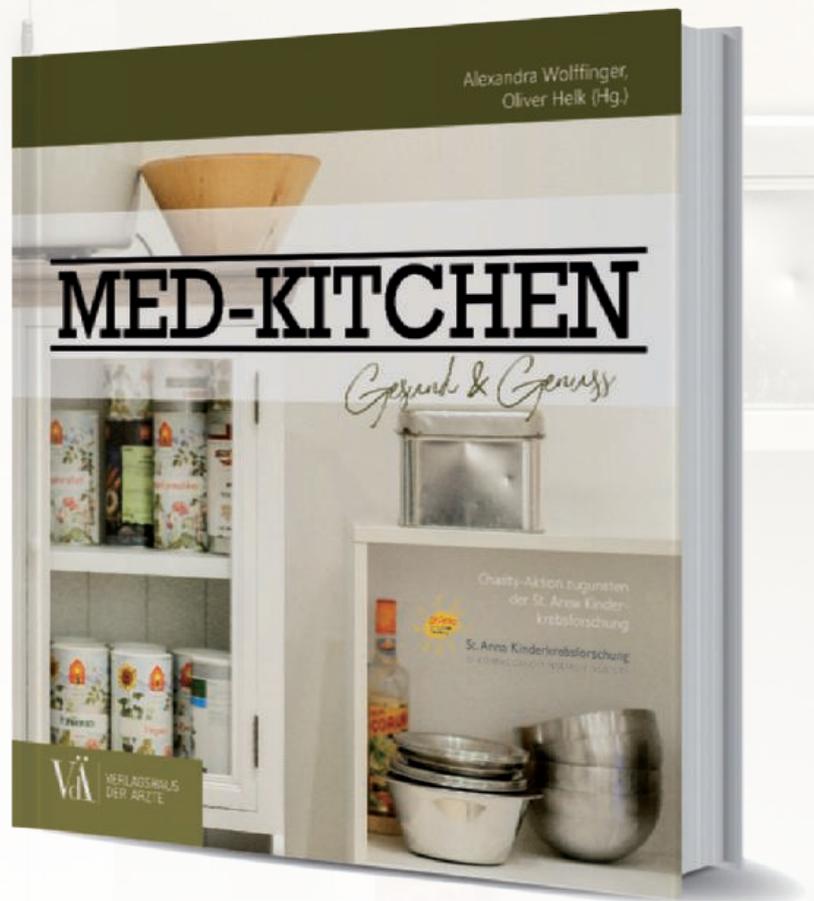
Dieser Band stellt alle in den Veranstaltungen umgesetzten Gerichte vor und bietet dazu wichtige ernährungsmedizinische Informationen.

Gesunder Genuss, der sich leicht nachkochen lässt.



€ 24,90

144 Seiten, Hardcover
Format 21 x 21 cm
ISBN 978-3-99052-231-8



Charity-Aktion zugunsten der
St. Anna Kinderkrebsforschung

St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE

Ich bestelle Expl. „MED-KITCHEN“ um € 24,90/Stück
zzgl. € 3,90 Versandkosten



Vorname/Zuname:

Straße/Hausnr./Türnr./Stiege:

PLZ/Ort:

Datum/Unterschrift:

Es gelten unsere AGB für den Buchverkauf. Diese, die Widerrufsbelehrung und die Datenschutzerklärung finden Sie unter www.aerzteverlagshaus.at

Bitte senden Sie den leserlich ausgefüllten Bestellschein an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, 1010 Wien // Tel. 01/512 44 86-19 // Fax: 01/512 44 86-24
E-Mail: office@aerzteverlagshaus.at // www.aerzteverlagshaus.at/shop/



Sichelzellkrankheit

Die Zahl der Patienten mit Sichelzellkrankheit nimmt auch in Österreich zu. Die Korrektur der pathologischen Stammzellen und die Unterdrückung der pathophysiologischen Prozesse bilden den Fokus neuer Therapieansätze. *Seite 12*

Mykosis fungoides

Die Diagnose der Mykosis fungoides wird durch ihre Ähnlichkeit mit entzündlichen Hauterkrankungen erschwert. Neue Therapien, auch mit Antikörpern, erweitern das Spektrum der Behandlungsoptionen. *Seite 38*



Cystische Fibrose

Die Lebenserwartung von Patienten mit Cystischer Fibrose steigt dank multimodaler Behandlungskonzepte stetig. Eine neue Triple-Therapie ist für die kausale Therapie von 85 Prozent der Patienten mit Cystischer Fibrose in Österreich geeignet. *Seite 44*



Inhalt

Editorial Dr. Erwin Rebhandl	5	Polycythaemia vera	
Hämophilie A/B & Von-Willebrand-Syndrom		Wichtige Differentialdiagnose	34
Blutgerinnung im Verzug	6	Mykosis fungoides	
Sichelzellkrankheit im Kindes- und Jugendalter		Überblick und neue Entwicklungen	38
Nicht mehr so selten in Österreich	12	Interview Priv. Doz. Dr. Wolfgang Willenbacher	
Spinale Muskelatrophie		Multizentrischer Morbus Castleman	42
Fortschritte dank Gentherapien	18	Cystische Fibrose	
Kardiale Amyloidose		Multiprofessionelle Behandlung notwendig	44
Diagnostische und therapeutische Neuerungen	22	Hereditäres Angioödem	
Fakten: Alpha1-Antitrypsin-Mangel	26	Neue Erkenntnisse und Entwicklungen	48
Periodische Fiebersyndrome		Systemische juvenile idiopathische Arthritis	
Fieberschübe ohne Infektion	28	Gutes Ansprechen auf Biologika	51
X-chromosomale Hypophosphatämie			
Eine multidisziplinäre Herausforderung	32		

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 26.000 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Dr. Erwin Rebhandl // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessel // **Anzeigenleitung** Österreichische Ärztezeitung: Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** 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/peterschreiber.media; Foto Editorial: OBGAM – ÖÖe. Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AOP Orphan, Chiesi, CSL Behring, EUSA, Kwizda, Kyowa Kirin, Novartis Gene Therapies, Pfizer, Roche, Symptomsuche.at, Takeda, Vertex. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 57 bis 59 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; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Im letzten Jahr war keine andere Krankheit medial in dem Maße vertreten wie die Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus. Umso mehr freue ich mich, dass die „Österreichische Ärztezeitung“ auch heuer wieder eine Spezialausgabe zu „Seltenen Erkrankungen“ herausgibt.

Das letzte Jahr hat sowohl uns Mediziner als auch insbesondere die Patienten mit einer seltenen Erkrankung vor große Herausforderungen gestellt.

Durch den erhöhten Therapiebedarf ist gerade diese Patientengruppe in einer so außergewöhnlichen Zeit auf eine besondere Betreuung angewiesen. 2020 hat uns gezeigt, dass in diesem Ausnahmezustand die Medizin flexibel und am Puls der Zeit sein muss, um allen Patienten eine adäquate Versorgung zu ermöglichen. Als Allgemeinmediziner und Präsident des Vereins AM Plus - Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit liegt mir diese Thematik besonders am Herzen.



Viele Patienten berichteten, dass eine Diagnosestellung auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen oft Jahre gedauert hat. Diese Problematik müssen wir in Angriff nehmen, um einen langen Irrweg der Betroffenen zu verhindern. Letzten Endes kommen Allgemeinmediziner durchschnittlich ein- bis zweimal im Jahr mit seltenen Erkrankungen in Berührung, gerade deswegen ist es wichtig, Ärzte bei einer raschen Diagnosefindung zu unterstützen.

Online gibt es bereits unterstützende Tools, die vor allem Allgemeinmediziner, Internisten und Pädiater bei der Diagnosestellung unterstützen sollen. Unter anderen gilt die Datenbank www.symptomsuche.at von AM PLUS als hilfreiches Werkzeug, um Patienten das unnötige Warten und Leiden zu ersparen. 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 vieler anderer Fachbereiche.

Mit dieser Spezialausgabe der „Österreichischen Ärztezeitung“ wollen wir mit Ihnen einen Streifzug durch das Gebiet der Orphan Diseases machen. Sie finden in dieser Sonderpublikation hervorragende Fachartikel zahlreicher Experten, die Ihnen wieder einen Einblick in das vielfältige Spektrum dieses Forschungsgebietes geben. Ich bedanke mich bei allen Autoren für die hervorragende Arbeit.

Dieses Jahr finden Sie die seltenen Krankheitsbilder der Cystischen Fibrose, der Sichelzellerkrankung, der Spinalen Muskelatrophie sowie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis und viele mehr. Die übersichtliche Form der Fachartikel ermöglicht Ihnen, sich über die Krankheitsbilder, die Symptome, die Diagnostik und die Therapie einen guten Überblick zu verschaffen. Wir hoffen, dass Sie damit möglichst viele hilfreiche Informationen für Ihre tägliche Arbeit erhalten.

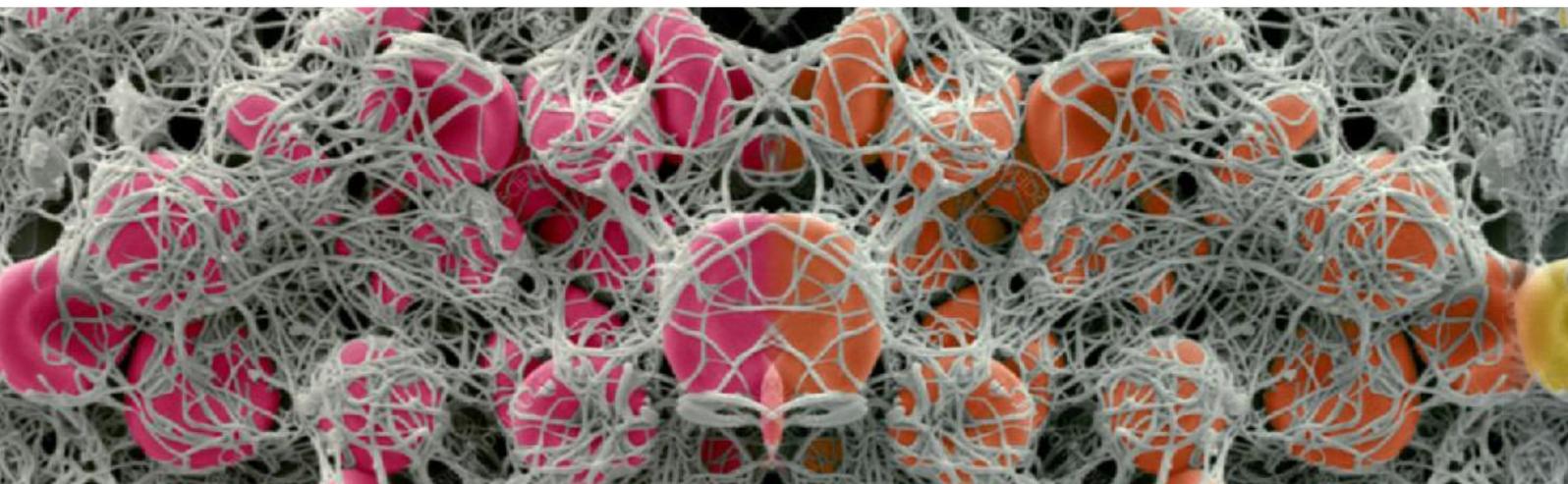
Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre!

Dr. Erwin Rebhandl

Arzt für Allgemeinmedizin in Haslach/Mühl

Modulbeauftragter für Allgemeinmedizin an der med. Fakultät der JKU Linz

Präsident von AM Plus



Hämophilie A/B & Von-Willebrand-Syndrom

BLUTGERINNUNG IM VERZUG

Die Morbidität und Mortalität der Hämophilie konnten in den letzten Jahren mit multiprofessioneller Behandlung verbessert werden. Differentialdiagnostisch sollte an ein Von-Willebrand-Syndrom gedacht werden, das häufigste angeborene Blutungsleiden.

Hämophilie A und B

Die Inzidenz der Erkrankung von Hämophilie A, bei der der Faktor VIII in der Gerinnungskaskade betroffen ist, liegt bei 1:10.000. Das Auftreten der Hämophilie B, bei der der Faktor IX betroffen ist, ist noch seltener, die Inzidenz liegt bei 1:50.000. Differentialdiagnostisch von der Hämophilie abzugrenzen sind die verschiedenen Formen des Von-Willebrand-Syndroms (vWS) und die durch Autoantikörper verursachte „erworbene Hämophilie“ bei genetisch nicht-hämophilen Personen.

Klinik

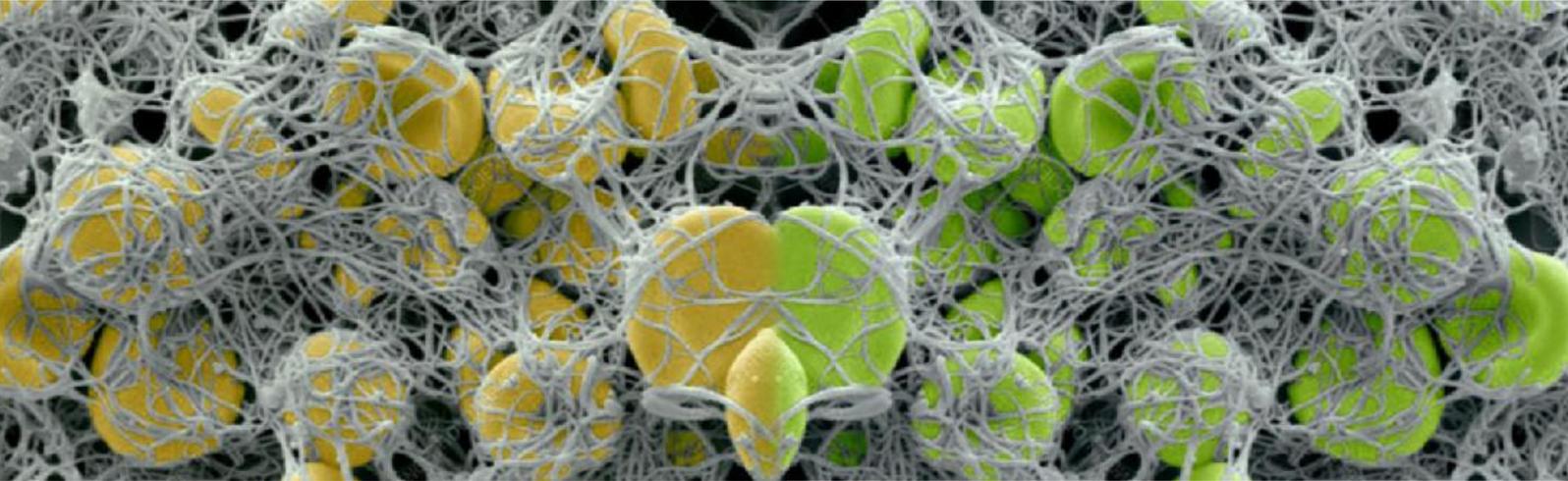
Anhand der beim Patienten im Plasma vorhandenen Faktoraktivität (FVIII und FIX) wird die Schwere der Erkrankung in schwer, mittelschwer und leicht unterteilt (Tab. 1).

Die Plasmaglykoproteine FVIII und FIX haben essenzielle Bedeutung in der Gerinnungskaskade. Fehlerhafte oder mangelnde Faktoren führen zu einer verminderten Thrombingeneration, Defekte in der Thrombusbildung und zur Blutungsneigung.

Tab. 1: Schweregrade der Hämophilie A/B nach Faktoraktivität

Faktoraktivität*	Schweregrad
<1%	Schwer
1–5%	Mittelschwer
5–40%	Leicht

* Bezogen auf die bei Gesunden messbaren Normalwerte; 1% entspricht 0,01U/ml.



Klinische Blutungen sind auch das Leitsymptom der Hämophilie, wobei die klinischen Symptome beider Erkrankungen sehr ähnlich sind. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung können bereits schwere Blutungen bei Neugeborenen auftreten, etwa intrakranielle Hirnblutungen, subgaleale Blutungen, schwere Kephahämatoeme. Lange Nachblutungen im Anschluss an operative Eingriffe (zum Beispiel Zirkumzision, Tonsillektomie) müssen ebenso an das Vorliegen einer Hämophilie denken und weitere diagnostische Schritte folgen lassen. Zumeist werden Patienten mit Hämophilie im Säuglingsalter auffällig, wenn sie mehr und mehr mobil werden, zu laufen beginnen und Muskel- und Weichteilblutungen nach minimalen Stürzen auftreten. Diese Blutergüsse und Blutungen sind ausgeprägter als bei gesunden Gleichaltrigen. Abgesehen davon treten Blutungen auch spontan auf, typischerweise in den Gelenken. Etwa die Hälfte aller Kinder mit schwerer Hämophilie haben im Alter von sechs bis acht Monaten Muskelblutungen oder Hämatoeme.

Diagnostik

Die weitere Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf Hämophilie, bei denen eine Blutungsneigung festgestellt wurde, beginnt mit der Familien- und Eigenanamnese des Patienten. Besonders muss dabei das Auftreten von Gerinnungsstörungen in der Familie beachtet werden. Bei Kindern aus Familien mit Hämophilie erfolgt, auch ohne Blutungsneigung, eine laborchemische Diagnostik zum Ausschluss oder Bestätigung einer Hämophilie. Die Diagnostik umfasst ein komplettes Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, CRP, Blutgruppenserologie und Gerinnungsglobaltests inklusive PTZ, aPTT (faktorensensitive aPTT), Thrombinzeit, Fibrinogen, sowie eine Gerinnungsfaktor-Einzelanalyse der FVIII und FIX, Von-Willebrand-Diagnostik und eine Erfassung des Infektionsstatus (Serolo-

gie Hepatitis A, B, C; HIV). Bei Bestätigung der Hämophilie wird eine Mutationsdiagnostik durchgeführt.

Multidisziplinäre Betreuung

Von wesentlicher Bedeutung ist, dass nach Diagnosestellung – entsprechend der Empfehlung der World Federation of Haemophilia (WFH) – unverzüglich die Anbindung des Patienten an ein Hämophiliezentrum erfolgt. Idealerweise sollte es sich dabei um ein „Comprehensive Care Haemophilia Centre“ handeln, in dem eine multidisziplinäre Betreuung von Hämophiliepatienten möglich ist. Dort sollte in Kooperation mit dem niedergelassenen Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde oder dem Allgemeinmediziner die weitere Betreuung erfolgen.

Regelmäßige Verlaufskontrollen, bei denen der klinische Gelenksstatus mit standardisiertem physikalischem Score erhoben wird, sind wichtig. Damit ist eine Einschätzung des Langzeitverlaufs des muskuloskelettalen Systems des Patienten möglich. Nach Bedarf können bildgebende Untersuchungen von Gelenken (Ultraschall, Nativröntgen, Magnetresonanztomographie), die Bestimmung von Hemmkörpern und weitere Untersuchungen zur Anpassung des Behandlungsplans notwendig werden. Bei leichter Hämophilie erfolgen die Kontrollen je nach Blutungs- und Behandlungsfrequenz, mindestens jedoch einmal jährlich.

Therapie

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Hämophilie wird in Österreich derzeit prophylaktisch mit Faktorkonzentraten behandelt: Der fehlende Blutgerinnungsfaktor wird regelmäßig, mindestens einmal wöchentlich, unabhängig von Blutungen substituiert. Es konnte gezeigt werden, dass bei Talspiegeln von FVIII bzw. FIX von ein bis zwei Prozent vor der jeweils nächsten Behandlung signifikant weniger →

→ Blutungen in Gelenke und Muskeln entstehen als bei Talspiegeln unter einem Prozent.

Ein Beginn der prophylaktischen Behandlung mit Faktoren im Säuglings- und Kleinkindalter noch vor dem ersten oder zweiten dokumentierten Blutungsereignis führt zu weniger Gelenksblutungen, weniger konsekutiven Arthropathien und daher zu einer deutlich höheren Lebensqualität. Allerdings ist eine primäre Prophylaxe insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern auf Grund der Venensituation oftmals problematisch und stellt zudem beträchtliche organisatorische Anforderungen an die Eltern. Die prophylaktische Therapie wird, wenn immer möglich, als Heimtherapie durchgeführt. Vor allem zu Beginn und bei schwieriger Venensituation kann durch den Einsatz mobiler Krankenpflege und die intensive Schulung der Eltern eine Heimtherapie möglich gemacht werden.

Die primäre Prophylaxe, also eine regelmäßige Faktorsubstitution vor dem Auftreten von dokumentierten Gelenksveränderungen bzw. vor der zweiten klinisch auffälligen Gelenksblutung, wird individuell begonnen, meist zwischen dem sechsten und dem 18. Lebensmonat. Ziel der primären Prophylaxe ist es, das Auftreten von Blutungen, insbesondere Gelenksblutungen, zu vermeiden. Bei der sekundären Prophylaxe wird die Substitution von Faktorkonzentraten erst nach dem Auftreten der ersten klinisch relevanten Blutung begonnen. Zu diesem Zeitpunkt können bereits irreversible Schädigungen von Gelenken und insbesondere von Knorpelgewebe entstanden sein.

Treten unter laufender Prophylaxe Gelenksblutungen auf, so muss an die Bildung eines Hemmkörpers gegen den substituierten Faktor gedacht werden. Werden keine Hemmkörper nachgewiesen, ist die Steigerung der Dosis pro Faktorgabe zumeist der nächste Schritt. Eine andere Option ist eine frequentere Substitution der gleichen Dosis, es kann auch eine Umstellung auf ein Faktorpräparat mit einer verlängerten Halbwertszeit erfolgen.

Manche Patienten werden nur bei Bedarf („on demand“) mit Faktorkonzentraten behandelt. Bei schwerer Hämophilie und kleinen Blutungen (zum Beispiel ausgedehnteren Weichteilhämatomen) beträgt die Einzeldosierung meist 20–30 IE/kg,

bei größeren Blutungen zwischen 40–60 IE/kg. Wichtig ist, dass die Substitution schon bei den ersten Anzeichen einer Blutung begonnen und alle 8–12 bzw. 24 Stunden weitergegeben wird. Bei Gelenksblutungen kann in zirka 70–80 Prozent der Fälle mit einer einmaligen Gabe eines Faktorkonzentrates ein Blutungsstillstand erreicht werden.

Nicht-Faktoren-Präparate

Für die Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie stehen seit kurzem auch nicht-Faktoren-Präparate zur Verfügung. Bei leichten Hämophilieformen können neben Faktorkonzentraten auch Desmopressin und Antifibrinolytika (Tranexamsäure) eingesetzt werden. Sowohl bei FVIII- als auch FIX-Konzentraten stehen einerseits rekombinant hergestellte, andererseits aus Plasma hergestellte („plasma-derived“) Produkte zur Verfügung, in den letzten Jahren auch Halbwertszeit-verlängerte Produkte. Für die Behandlung von akuten Blutungen können auch unspezifische Maßnahmen zur Blutstillung als Ergänzung sinnvoll sein: Mit Kaolin, Thrombin und Tranexamsäure getränkte Wundauflagen führen zu einer rascheren Blutstillung bei offenen stark blutenden Verletzungen. Bewährt hat sich die lokale Anwendung von mit Tranexamsäure-Injektionslösung getränkten Gazen.

In den letzten Jahren ist es mit multi-professioneller Behandlung in spezialisierten Behandlungszentren gelungen, die Morbidität und Mortalität der Hämophilie stark zu verbessern. Patienten mit Hämophilie haben mit den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten eine hohe Lebensqualität erreicht. Dennoch ist zu erwarten, dass es in den nächsten Jahren noch weitere Verbesserungen geben wird, die Patienten mit Hämophilie ein normales Leben mit deutlich geringeren Behandlungsbelastungen ermöglichen werden.

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, von der Erkrankung sind Männer und Frauen gleich betroffen.

Etwa 0,3 bis ein Prozent der Bevölkerung leiden am Von-Willebrand-Syndrom (vWS). Die Ursache des vWS liegt in

Patienten mit schwerer Hämophilie können auch mit nicht-Faktor-Präparaten behandelt werden.

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 Von-Willebrand-Syndrom wird in drei Typen eingeteilt:

- Bei Typ 1 liegt ein Mangel an vWF vor, also ein quantitativer Defekt. Dieser Typ ist der bei weitem häufigste Erkrankungstyp und äußert sich in einer milden Blutungsneigung, zum Beispiel in Zahnfleischbluten, Nasenbluten und verlängerter Menstruationsblutung.
- Bei Typ 2 ist der in normaler Menge gebildete vWF 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.
- Der Typ 3 kommt am seltensten vor, ist aber die schwerste Form des Von-Willebrand-Syndroms. Dabei wird fast kein vWF im Körper produziert. Homozygote oder compound-heterozygote Mutationen des vWF-Gens führen zu einem völligen Fehlen oder zu einer starken Verringerung (unter fünf 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. An ein vWS sollte gedacht werden bei erhöhter Blutungstendenz, vor allem Schleimhautblutungen, heftiger rezidivierender Epistaxis, Neigung zu großflächigen Hämatomen sowie bei verlängerten und stärkeren Nachblutungen auch nach kleineren chirurgischen Eingriffen, zum Beispiel Zahnextraktion oder Tonsillektomie. Bei Frauen kann sich das vWS durch eine Menorrhagie äußern. Auch Gelenksblutungen (Hämarthrose) können beim vWS auftreten.

Diagnostik

Wegweisend für die Diagnostik des vWS ist die Familiengeschichte und die Eigenanamnese. Bei der laborchemischen Diagnostik ist darauf zu achten, dass Standarduntersuchungen

der Gerinnung praktisch immer normal sind. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ist beim 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 nur bei aktiven Blutungen

Grundsätzlich werden Patienten mit vWS nur bei aktiven Blutungen oder bei geplanten invasiven Eingriffen behandelt. Für die Behandlung von leichten Blutungen wird primär Desmopressin verwendet – ein Analogon des Vasopressin,

das die Freisetzung von vWF ins Plasma stimuliert und zur Erhöhung der Faktor-VIII-Spiegel führt. Vor allem beim 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 oder Typ 3), bei größeren Blutungen oder vor operativen Eingriffen stehen vWF/(FVIII)-Faktor-Konzentrate zur Verfügung. Eine kurzzeitige

Behandlung mit oraler Tranexamsäure kann bei Frauen mit vWS, die an starken Menstruationsblutungen leiden, zu deutlichen Verbesserungen der Menorrhagien führen. 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 bei den Verfassern

Prim. Univ. Prof. Dr. Karl Zwiauer
Karl Landsteiner Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften, St. Pölten

OA Dr. Michael Sohm
Klinische Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde,
Universitätsklinikum St. Pölten

Das Von-Willebrand-Syndrom nimmt in 70 Prozent der Fälle einen milden Verlauf.

Sichelzellkrankheit im Kindes- und Jugendalter

NICHT MEHR SO SELTEN IN ÖSTERREICH

Die Zahl der Patienten mit Sichelzellkrankheit nimmt aufgrund der globalen Migration auch in Österreich zu. Neue Therapien fokussieren auf die Korrektur der pathologischen Stammzellen oder auf die Unterdrückung pathophysiologischer Prozesse.

Weltweit werden derzeit jährlich rund 300.000 Kinder mit Sichelzellkrankheit (englisch: *sickle cell disease*, SCD) geboren, über 80 Prozent davon in Afrika. Die Begriffe ‚Ogbanje‘ [Igbo] und ‚Abiku‘ [Yoruba] - übersetzt ‚ein Kind vorbestimmt zu sterben und wiederholt erkrankt wiedergeboren zu werden‘ - werden der SCD zugeschrieben. In Afrika sterben vor allem durch Infektionen aktuell weiterhin über 75 Prozent der Kinder mit SCD vor dem fünften Lebensjahr. In industrialisierten

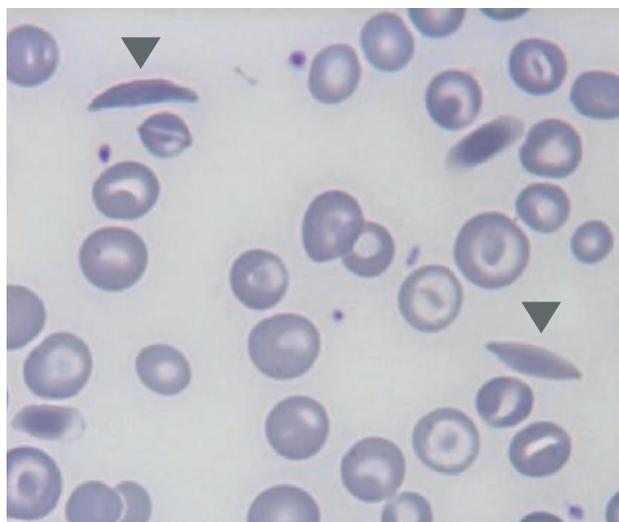
Ländern erreichen fast alle betroffenen Kinder das Erwachsenenalter, die Morbidität ist jedoch hoch und die Lebenserwartung um etwa 20 bis 30 Jahre verkürzt. Durch die globale Migration nimmt die Prävalenz auch in Europa kontinuierlich zu und derzeit werden in Österreich über 100 Kinder und Jugendliche mit SCD betreut, über 50 Prozent davon in Wien. Die meisten dieser Patienten stammen aus Afrika (vor allem Nigeria), vereinzelt auch aus anderen Staaten wie Nepal.

Pathophysiologie

Grund für diese lebensbedrohliche monogenetische Multisystemerkrankung ist eine Nukleotid-Substitution (rs 334, Glu-6Val) im Gen der β -Globin-Kette, welche zur Ausbildung von Sichelzell-Hämoglobin (HbS) anstelle des normalen Hämoglobins (HbA) führt. Die Vererbung der Erkrankung ist rezessiv, HbS wird entweder homozygot oder seltener in Kombination mit Hämoglobin C oder einer β -Thalassämie-Mutation vererbt.

Die Löslichkeit von HbS ist im Vergleich zu HbA vermindert. HbS neigt bei Deoxygenierung zur Polymerisation und zur Ausbildung von Erythrozyten in Sichelform (Abb. 1). Dadurch ändern sich biochemische und physikalische Eigenschaften der Erythrozyten und das triggert, unter Einbeziehung von Thrombozyten, neutrophilen Granulozyten und Gefäßendothel, komplexe pathophysiologische Reaktionen (unter anderem Hämolyse, Inflammation, Hyperkoagulabilität, Vaskulopathie, etc.). Klinisch resultieren aus den oben genannten Veränderungen (Gefäßverschlüsse, Gewebshypoxie und Inflammation) akute Schmerzkrisen und chronische Schmerzen, progressive Multiorganschäden und vorzeitiges Versterben (siehe unten).

Abb. 1: Blutausstrich mit typischen Sichelzellen



© Univ.-Prof. Dr. Leo Kager

© Science Photo Library / Tim Vernon

Tab. 1: Symptome und Hinweise zur Veranlassung einer SCD Diagnostik

Herkunft aus Risikoländern* und
Hämolytische Anämie
Rezidivierende Schmerzen im Skelettsystem (Venooclusive Krisen)
Schmerzhafte Schwellung von Händen und Füßen bei Kleinkindern (Hand-Fuß-Syndrom)
Ausgeprägte Splenomegalie mit schwerer Anämie ggf. mit Schocksymptomatik (Milzsequester - akute Lebensgefahr!)
Unerklärte schwere Infektionen (Funktionelle Asplenie)
Anämie kombiniert mit zunehmender Atemnot (Akutes Thoraxsyndrom)
Ausgeprägte Anämie und fehlende Retikulozytose (Aplastische Krise im Rahmen einer Parvo B19 Infektion)
Positive Familienanamnese für SCD oder HbAS -Trägertum

*Endemiegebiete für SCD: tropische Anteile Afrikas, Mittlerer Osten, weite Teile Indiens, Ost-Türkei und geographisch begrenzt in Griechenland und Südtalien.

Manifestation und Diagnose der Erkrankung

Da bei Geburt noch hohe Spiegel an fetalem Hämoglobin (HbF) vorliegen, manifestiert sich die SCD erst um das dritte Lebensmonat, nach Ersatz von HbF durch HbS. Hinweise, die Anlass für eine SCD Diagnostik sein sollen, finden sich in Tabelle 1. Die Diagnose erfolgt durch Hämoglobin-Analyse via HPLC; in Einzelfällen auch durch genetische Analysen. Ein Neugeborenen-Screening für SCD ist in Deutschland implementiert worden und wäre auch in Österreich wünschenswert.

Klinik

...*We were at a loss to account for this peculiar complex of symptoms...* [Herrick 1910]. Der Erstbeschreiber der SCD, Dr. James Herrick, konnte den besonderen Symptomenkomplex, welcher mit dem hämatologischen Phänotyp ‚Sichelzellen‘ assoziiert war, nicht erklären. Die SCD ist eine multisystemische Erkrankung (zum Teil im Sinne einer ‚Vaskulitis‘) mit diversen Organmanifestationen (Tab. 2).

Der klinische Phänotyp ist sehr variabel. Selten werden asymptomatische Verläufe bis in das Erwachsenenalter beobachtet. Öfter treten schwerste Organmanifestationen schon im frühen Kindesalter auf. Neben genetischen Faktoren (die Mitvererbung einer α -Thalassämie oder Persistenz von HbF mildern) modulieren auch exogene Faktoren (Kälte, Dehydratation, starke körperliche Belastung oder Höhe verstärken) den Schweregrad. →

Tab. 2: Häufige klinische Komplikationen und betroffene Organsysteme

Organsystem	Komplikationen
Retikuloendotheliales System	Chronische hämolytische Anämie, funktionelle Asplenie, Milzsequestration (Lebensgefahr!)
Nervensystem	Schlaganfälle, kognitive Beeinträchtigung, Retinopathie, chronische Schmerzen
Muskuloskeletales System	Avaskuläre Knochennekrosen
Kardiothorakales System	Akutes Thoraxsyndrom (ATS, Notfall), pulmonale Hypertension
Urogenitales System	Nephropathie, Enuresis, Priapismus
Gastrointestinales System	Cholelithiasis, mesenterische Vasooklusion (Girdle Syndrom)

Tab. 3: Wichtige Informationsquellen

Informationsquelle
AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“ S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (www.awmf.org)
GPOH Konsortium Sichelzellkrankheit (www.sichelzellkrankheit.info)
Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen im Kindes- und Jugendalter (www.kinderblutkrankheiten.de)
Webseite der Thalassemia International Federation (TIF) (www.thalassaemia.org.cy)

- Die chronische hämolytische Anämie findet sich lebenslang, andere Morbiditäten treten gehäuft in bestimmten Lebensphasen auf: Im Vorschulalter vor allem das Hand-Fuß-Syndrom, eine Infektionsneigung (funktionelle Asplenie) und die akute Milzsequestration; ab dem Schulalter überwiegen vasookklusive Schmerzkrisen (an den langen Extremitätenknochen und am Stammskelett) und ab dem Jugendalter auch progrediente Nephropathie und Verminderung kognitiver Funktionen. Schlaganfälle und akutes Thoraxsyndrom (ATS) werden bei Kindern und Jugendlichen gesehen (siehe auch Tab. 2).

Lebensbedrohliche Komplikationen im Kindes- und Jugendalter

Sepsis: Früh findet sich eine funktionelle Asplenie (Autosplenektomie), dadurch besteht eine erhöhte Infektionsgefahr durch bekapselte Erreger, besonders Pneumokokken, *Haemophilus influenzae-b* (HIB) und Meningokokken. Daher

sollen Kleinkinder mit SCD und Fieber immer primär stationär mit intravenöser Antibiose behandelt werden. Eine Prophylaxe mit Penicillin V zumindest vom dritten Lebensmonat bis zum sechsten Lebensjahr ist neben einer Vakzinierung (mit regelmäßigen Auffrischungen) gegen Pneumokokken, Meningokokken und HIB essenziell. Neben den im Österreichischen Impfplan empfohlenen Vakzinierungen sollten Patienten mit SCD vorrangig gegen Influenza sowie COVID-19 geimpft werden.

Milzsequestration: Blut „versackt“ akut in der Milz, das kann rasch zu akutem Kreislaufversagen führen. Die Eltern werden geschult, die Milz des Kindes zu tasten, welche bei dieser Komplikation stark vergrößert ist. Hier besteht Lebensgefahr, daher muss bei Verdacht eine notfallmäßige Transferrierung in ein Zentrum erfolgen (vorsichtige Transfusion!).

Akutes Thoraxsyndrom: Das ATS folgt meist einer akuten Schmerzkrisen. Da der Verlauf fulminant sein kann, muss die Diagnose rasch erfolgen (Abfall der Sauerstoffsättigung und progrediente Infiltrate im Thorax-Röntgen). Anzeichen können Fieber, respiratorische Symptome oder thorakale Schmerzen sein. Ein Erythrozytenaustausch ist bei schwerem Verlauf indiziert.

Schlaganfall: Ungefähr 11 Prozent der Patienten mit SCD erleiden ohne Vorsorge und Therapie bis zum 20. Lebensjahr einen Schlaganfall, wobei die Gefahr am höchsten im Alter von zwei bis fünf Jahren ist. Zur Prävention werden daher jährlich ab dem zweiten Lebensjahr transkraniale Doppler-Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Bei erhöhter Flussgeschwindigkeit in den intrazerebralen Gefäßen ist eine Transfusionstherapie oder besser ein regelmäßiger Erythrozytenaustausch einzuleiten.

Präventive Maßnahmen und Therapien

Nach Diagnosestellung müssen die erkrankten Kinder und Jugendlichen an Zentren für Pädiatrische Hämatologie, gemäß den in der 2020 aktualisierten Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH, AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit, Tab. 3) festgelegten Strategien, betreut werden. In Ländern mit Neugeborenen-Screening werden vor dem 90. Lebenstag alle notwendigen Maßnahmen (Elternschulung, Penicillinprophylaxe, Impfungen, Notfallausweis und weitere) eingeleitet. Neben der multidisziplinären medizinischen Betreuung durch Hämatologie, Neurologie, Nephrologie, Orthopädie, und weitere Fachgebiete ist auch eine umfassende psychosoziale Betreuung (Psychologie, Sozialarbeit, Schule, Ergotherapie) der Betroffenen und ihrer Familien essenziell. Regelmäßige Schulungen der Eltern und Patienten sowie der Betreuenden bezüglich

Lebensstil, Compliance, aktuelle Gesundheitssituation und Neuheiten auf dem Gebiet der Therapie sind erforderlich. Entsprechende Eltern- und Patienteninformationen sowie Behandlungs-Leitlinien werden unter anderem von der GPOH und von der Thalassemia International Federation (TIF) regelmäßig aktualisiert und zur Verfügung gestellt (Tab. 3).

Etablierte Therapien

Hydroxyurea: Viele Studien konnten die Wirksamkeit von Hydroxyurea bei der Reduktion von Schmerzkrisen und der Prävention zusätzlicher Komplikationen nachweisen. Die Hauptwirkung beruht auf einer Erhöhung von HbF, welches die Polymerisierung von HbS hemmt.

Erythrozytenuaustausch-Programm: Chronische Austauschtransfusionen sind unter anderem indiziert bei schwerem ATS und zur Schlaganfallprävention. Durch den Blutaustausch wird der HbS Anteil unter 30 Prozent gehalten. Um eine Alloimmunisierung zu verhindern, welche besonders bei Patienten mit SCD auftritt, erfolgt im St. Anna Kinderspital bei jedem Patienten mit Bedarf an wiederholten Transfusionen eine Blutgruppengenotypisierung durch den Blutspendedienst des Österreichischen Roten Kreuz. Es werden Erythrozyten-Konserven mit der geringsten Immunisierungswahrscheinlichkeit („Optimatch Programm“) bereitgestellt. Bei chronischen Transfusionen sind entsprechende Untersuchungen (Ferritin, MRT-Eisenmessung) sowie eine medikamentöse Eisenchelatierung einzuleiten.

Hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT): Eine kurative Therapie ist die HSZT vom HLA-identen Spender („matched-sibling donor“, MSD oder „matched unrelated donor“, MUD). Junge SCD Patienten, die vom MSD transplantiert wurden, haben ein ereignisfreies Überleben von 95-100 Prozent. Die Verfügbarkeit von HLA-identen Spendern für SCD Patienten ist jedoch in Europa beschränkt (MSD unter 14 Prozent; MUD unter 18 Prozent). Eine HSZT vom haploidenten Spender (T-Zell-depletiert) wird daher in einer internationalen Studie (auch am St. Anna Kinderspital) geprüft. Derzeit ist eine HSZT bei rund 20 Prozent der Kinder- und Jugendlichen in Österreich mit SCD durchgeführt worden, das Gesamtüberleben lag bei 100 Prozent.

Neue Therapien

Obwohl die SCD vor über 70 Jahren durch Linus Pauling als erste molekulare Erkrankung erkannt worden ist, sind erst in den letzten Jahren neue Therapien entwickelt worden. Diese fokussieren entweder auf Korrektur der pathologischen Stammzellen (Gentherapien) oder auf die medikamentöse Unterdrückung pathophysiologischer Prozesse.

Gentherapien: Im Rahmen von Gentherapien und „Gene Editing“ wird entweder das fehlende HbA ersetzt oder die HbF Produktion gesteigert. Dabei werden dem Patienten hämatopoetische CD34+ Stammzellen entnommen, in vitro genetisch verändert und nach myeloablativer Konditionierung des Patienten reinfundiert. Eine bereits durch die EMA zugelassene Therapie mit Zynteglo® beruht auf dem Einsatz von Lentiviren, die als Vektoren für das HbA Gen fungieren. Derzeit erfolgt jedoch eine Sicherheitsüberprüfung durch die EMA nach Auftreten von akuten myeloischen Leukämien bei Studienteilnehmern.

Eine vielversprechende Therapie ist die HbF Induktion mittels CRISP-Cas9 Gen-Editierungstechnologie. Hier erfolgt in CD34+ Stammzellen die Editierung der erythroid-spezifischen Enhancer-Region von BCL11A, einem Transkriptionsfaktor, der physiologisch die Expression von HbF unterdrückt. Die Editierung führt zur Unterdrückung von BCL11A und Reexpression von HbF. Die Wirksamkeit und Sicherheit werden derzeit in einer Phase-I/II-Studie geprüft.

Medikamentöse Therapie: Adhäsionsmoleküle an der Oberfläche von Gefäßendothelzellen spielen eine wichtige Rolle bei vasookklusiven Krisen. Crizanlizumab, ein P-Selektin-Inhibitor, blockiert eines dieser Adhäsionsmoleküle. In einer Phase-II-Studie mit 198 Patienten zeigte sich eine Reduktion der Schmerzkrisen um 45 Prozent bei monatlicher intravenöser Gabe. Im Oktober 2020 erfolgte eine vorläufige Zulassung für Patienten ab 16 Jahren durch die EMA.

Ausblick

„There are moonshots for cancer, but there are no moonshots for SCD, which has comparable impact globally.“ [Stuart Orkin]. Im St. Anna Kinderspital werden über 50 Prozent der pädiatrischen SCD Patienten in Österreich behandelt. Umfassende Maßnahmen wurden ergriffen, um die steigende Zahl der Patienten gemäß internationalen Standards zu betreuen und in den letzten zehn Jahren ist in Wien kein Patient unter 18 Jahren an SCD verstorben. Eine weitere Verbesserung der Behandlung könnte künftig mit einer Zunahme der Kosten durch neue Therapien verbunden sein. So kostet zum Beispiel die Zynteglo® Gentherapie derzeit rund 1.5 Millionen Euro pro Patient. Wir sind überzeugt davon, dass solche therapeutischen „moonshots“ – wenn der Nutzen für die Patienten klar belegt ist – auch im Rahmen unserer Solidargemeinschaft sinnvoll zur Verfügung gestellt werden können. <

*Dr. Wolfgang Novak, OÄ Dr. Monika Schneider,
Dr. Natalia Zubarovskaya, OA Dr. Volker Witt, Univ. Prof. Dr.
Wolfgang Holter, OA Univ. Prof. Dr. Leo Kager
St. Anna Kinderspital, Universitätsklinik für Kinder- und Jugend-
heilkunde, Medizinische Universität Wien*

Spinale Muskelatrophie

FORTSCHRITTE DANK GENTHERAPIEN

Durch neue gentherapeutische Ansätze konnten in den letzten Jahren erhebliche Erfolge in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie erzielt werden. Der therapeutische Nutzen hängt vom Lebensalter bei Therapiebeginn ab, doch auch jugendliche und erwachsene Patienten profitieren.

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erbkrankheit mit variabler klinischer Ausprägung (Tab. 1) und einer geschätzten jährlichen Inzidenz von zirka 1:7.000 Lebendgeburten. Der Erkrankung liegt ein fortschreitender Untergang der Vorderhornzellen (α -Motoneurone) im Rückenmark und Hirnstamm zugrunde. Dies führt zu einer progredienten proximalen Muskelschwäche und Muskelatrophie mit Verlust der Muskeleigenreflexe. Je nach Schweregrad (Tab. 1) kann auch die bulbäre Muskulatur betroffen sein. Eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der non-invasiven Beatmung ist letzten Endes der lebenslimitierende Faktor.

Bei den meisten Patienten (etwa 95 Prozent) liegt eine homozygote Deletion des sogenannten Survival Motor Neuron-1-Gens (*SMN1*) auf Chromosom 5q vor. Das besondere an der SMA ist das Vorhandensein eines zweiten Gens, des *SMN2*-Gens. Dieses ist bis auf eine C>T-Substitution auf Exon 7 dem *SMN1*-Gen iden-

tisch. Diese Substitution führt jedoch dazu, dass mehrheitlich ein verkürztes, nicht funktionsfähiges *SMN*-Protein produziert wird und nur eine geringe Menge (10-15 Prozent) eines funktionsfähigen *SMN*-Proteins. Die Anzahl der *SMN2* Genkopien ist aber variabel und beeinflusst maßgeblich den Schweregrad der Erkrankung. Die SMA wird entsprechend dieser Schweregrade in drei unterschiedliche Formen (Typ I-III; die SMA IV ist umstritten) eingeteilt (Tab 1).

Aufgrund dieser genetischen Besonderheiten gibt es gentherapeutische Ansätze, die am *SMN1* oder am *SMN2* Gen ansetzen (Abb. 1). Bei der Gensatztherapie wird über eine einmalige intravenöse Verabreichung ein funktionales *SMN1*-Gen mittels Virusvektoren in die Zielzellen eingebracht. Ein anderer Ansatz zur Behandlung ist die Beeinflussung des Spleißens der *SMN2* Prä-mRNA mittels Spleißmodifikatoren, was letztendlich zu einer vermehrten Produktion des *SMN*-Proteins führt. Dafür stehen derzeit Antisense-Oligonukleotide (ASOs) oder sogenannte „Small Molecules“ zur Verfügung.

Tab. 1: Einteilung der 5q-assoziierten SMA und ihre wichtigsten klinischen und genetischen Merkmale.

Hauptmerkmale der verschiedenen SMA-Formen				
SMA-Typ	Beginn	Maximal erreichbare motorische Funktion	Lebenserwartung (vor den neuen Therapien)	SMN2-Kopien
SMA-1	< 6 Monat	Sitzen mit Unterstützung	< 2 Jahre	1-2
SMA-2	6-18 Monat	freies Sitzen	> 2 Jahre	2-4
SMA-3	> 18 Monat	freies Sitzen/Gehen	Normal	3-5

Alle bisher verfügbaren Daten zur medikamentösen Therapie der SMA zeigen übereinstimmend, dass der therapeutische Nutzen vor allem vom Krankheitsstadium und vom Lebensalter bei Therapiebeginn abhängt.

Generersatztherapie

Onasemnogene Apeparovovec (Zolgensma®) ist ein Generersatztherapeutikum für die kausale Therapie der 5q-assoziierten SMA. Zugelassen ist Zolgensma® für Patienten mit SMA I und SMA mit bis zu drei *SMN2* Kopien und einem Körpergewicht bis zu 21 kg.

Mittels eines intravenös applizierten Adenovirus-assoziierten Vektors (AAV) werden funktionsfähige Kopien des *SMN1*-Gens in den Zellkern der α -Motoneurone eingeschleust und die Funktion des defekten *SMN1*-Gens ersetzt. Auf diese Weise kann sehr schnell nach der Gabe bereits funktionsfähiges SMN-Protein gebildet werden (Abb. 1). Der Serotyp des Virusvektors (AAV9) zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und damit in Gehirn und Rückenmark zu gelangen. Der AAV9 Vektor wird dabei so modifiziert, dass dieser sich nicht in das Wirtsgenom des Menschen integriert.

Aufgrund der Antikörperbildung gegen AAV kann Zolgensma® nur einmalig appliziert werden. Die Verabreichung der Therapie erfolgt nach Ausschluss potenzieller Kontraindikationen stationär. Auf Grund von sogenannten „Off-target“ Effekten (Hepatopathie mit Transaminasenerhöhung, Myokarditis mit Erhöhung von Troponin, Thrombopenie und thrombotischen Mikroangiopathien) erfolgt die Therapie unter einer fortlaufenden Steroidtherapie, welche mindestens 24 Stunden vor der Gabe begonnen und für mindestens vier Wochen durchgeführt und langsam ausgeschlichen wird.

Zolgensma® wurde aufgrund der guten Ergebnisse einer offenen Studie (START) an symptomatischen SMA-I-Kindern, die vor dem sechsten Lebensmonat behandelt worden waren, von der EMA im Mai 2020 zugelassen. Weitere Studien (STRIVE-US), Extensionsstudien, sowie Kongressberichte zeigen, dass die gute Wirksamkeit in vielen Fällen über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt. Eine deutliche Auswirkung zeigte sich auf das Überleben ohne permanente Beatmung, aber auch auf das Erlangen motorischer Meilensteine und auch auf die allgemeine körperliche Entwicklung. Vorläufige Daten

einer Studie an präsymptomatischen SMA Kindern mit zwei oder drei *SMN2*-Allelen (SPRINT) sind sehr vielversprechend und können vereinzelt eine annähernd normale motorische Entwicklung aufzeigen. Insgesamt hat die Generersatztherapie der SMA mit Zolgensma® das Potential, den Krankheitsverlauf signifikant und positiv zu beeinflussen; es ist allerdings auf den Einsatz bei Neugeborenen und Kleinkindern beschränkt.

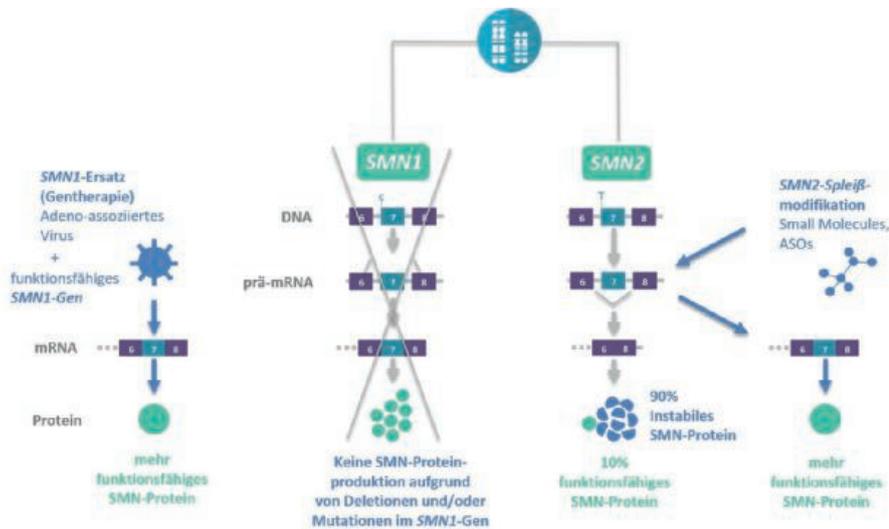
Splice-modifikation am *SMN2*-Gen durch molekulare Therapien

Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (Spinraza®) wurde in Europa im Juli 2017 als erste krankheitsmodifizierende Therapie der SMA für alle Subtypen und Altersstufen zugelassen. Es handelt sich hierbei um modifizierte einzelsträngige RNA-Moleküle, welche an das komplementäre Intron 7 der *SMN2*-prä-mRNA binden und somit die Exklusion von Exon 7 durch das Spliceosome verhindern. Das Resultat ist eine vermehrte Expression von funktionsfähigem *SMN2*-Protein (Abb. 1). Die Behandlung erfolgt intrathekal und nach der Gabe von vier Aufwärtigungsdosen innerhalb der ersten zwei Monate besteht die Erhaltungstherapie aus einer intrathekalen Gabe alle vier Monate. Die Zulassung basiert auf den beiden randomisierten Doppelblindstudien ENDEAR, in welcher symptomatische SMA-1-Kinder vor dem siebten Lebensmonat behandelt wurden, und CHERISH, in der SMA-2- und SMA-3-Kinder zwischen dem zweiten und dem neunten Lebensjahr eingeschlossen wurden. In der NURTURE Studie wurden präsymptomatische SMA-Kinder mit zwei oder drei *SMN2*-Allelen behandelt.

In allen Altersgruppen wurden signifikante Effekte wiederum auf beatmungsfreies Überleben und motorische Meilensteine gezeigt. Durch die Behandlung im präsymptomatischen Stadium konnte in etlichen Fällen eine normale motorische Entwicklung erzielt werden. Nusinersen hat ein günstiges Sicherheitsprofil. Die häufigsten Nebenwirkungen wie Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Obstipation sowie Kopfschmerzen standen entweder im Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder waren der Lumbalpunktion zuzuschreiben.

Inzwischen liegen auch Daten aus zwei großen Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit von Nusinersen in der Behandlung erwachsener SMA-Patienten aus Deutschland und Italien vor. Nach 14 Monaten Beobachtungszeit konnten klinisch relevante Effekte von Nusinersen in 40-69 Prozent der adulten →

Abb. 1: Grundprinzip der SMA Genetik und Wirkort der derzeit zugelassenen Therapien.



- 1: Onasemnogene Apeparovoc (Zolgensma®)
2. ASO: Nusinersen (Spinraza®) und Small Molecule: Risdiplam (Evrysdi®). ASO, antisense Oligonukleotid.

© Dr. Sarah Iglseder

→ SMA-Patienten nachgewiesen werden. Diese Effekte waren unabhängig vom Alter, aber abhängig von der Schwere der Erkrankung. Bei gehfähigen, milder Betroffenen war die Wirkung am größten und in der Gruppe der SMA-3-Patienten waren klinisch relevante Verbesserungen häufiger als in der SMA-2-Gruppe. In etlichen Fällen konnte aber eine Stabilisierung einer ohne Therapie progredienten Erkrankung erreicht werden.

Bei Risdiplam (Evrysdi®), einem „Small Molecule“, handelt es sich um ein einzelsträngiges Oligonukleotid, das ähnlich wie Nusinersen das Spleißen von SMN2 beeinflusst und zur Bildung von mehr funktionfähigem SMN-Protein führt. Es ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, wodurch eine orale Aufnahme als Saft einmal täglich ermöglicht wird. Im März 2021 wurde es von der EMA zur Behandlung der SMA-1, -2 und -3 oder einer SMA mit ein bis vier Kopien des SMN2-Gens und ab einem Alter von zwei Monaten zugelassen. Die Zulassung basiert auf einer Open-Label Studie (FIREFISH), in der symptomatische SMA-1-Kinder vor dem siebten Lebensmonat behandelt wurden, und auf einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (SUNFISH), in welcher SMA-2- und SMA-3-Patienten zwischen dem zweiten und 25. Lebensjahr eingeschlossen wurden.

Wie auch bei anderen Substanzen können eine Stabilisierung bzw. eine Verbesserung der motorischen Funktionen und eine Verlängerung der beatmungsfreien Überlebenszeit bei frühem Therapiebeginn erzielt werden. Erfreulicherweise

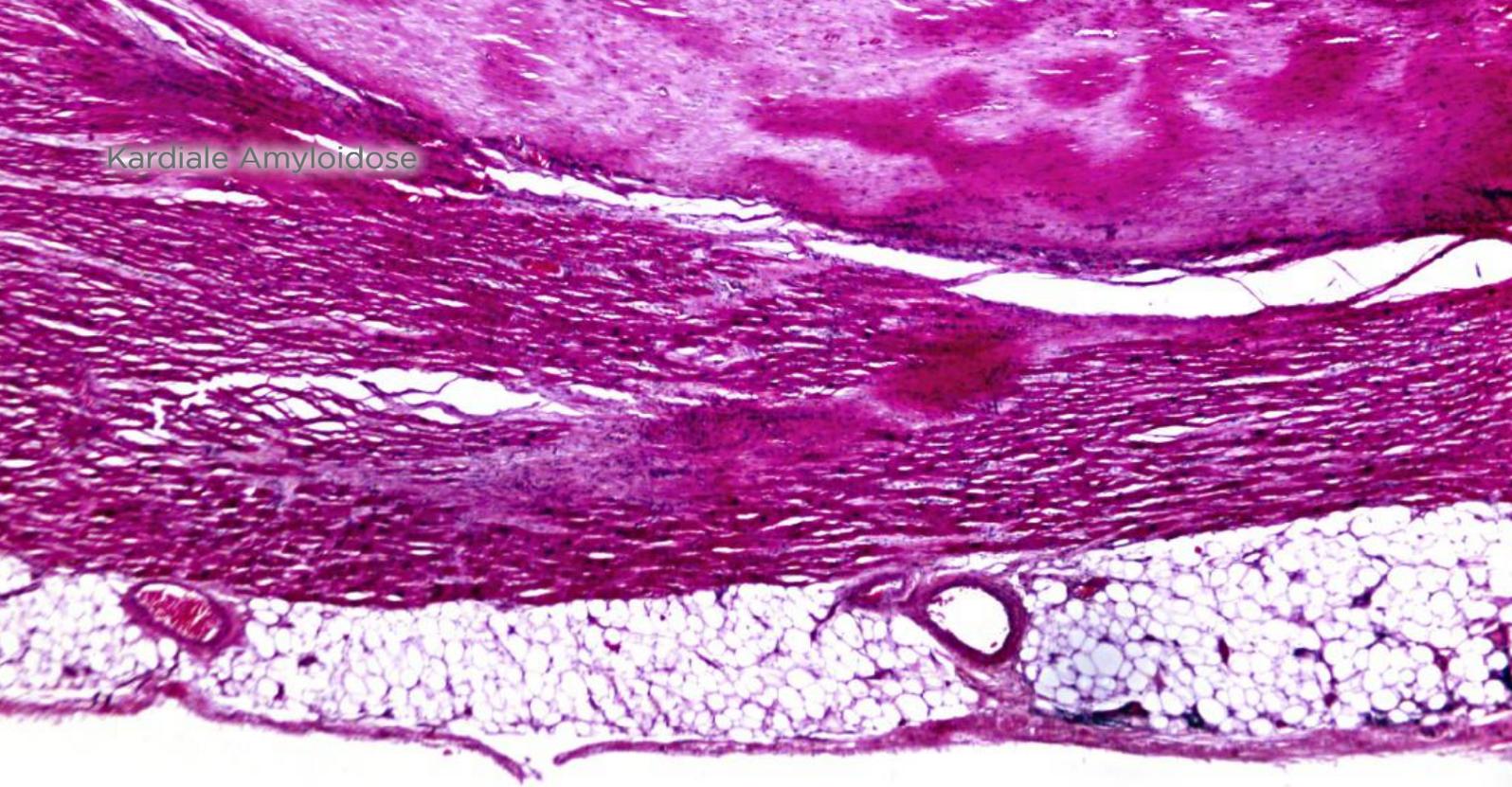
zeigen die Subgruppenanalysen der SUNFISH Studie von 18-25-Jährigen ebenso einen Therapieeffekt im Sinne einer Verbesserung der Selbstständigkeit. Ein-Jahres-Follow-up-Daten aus den beiden Zulassungsstudien zeigen, dass die Effekte anhalten. Weitere Studien an anderen Altersgruppen und Patientenpopulationen werden noch durchgeführt, zum Beispiel RAINBOW-FISH, eine Studie für Patienten mit präsymptomatischer SMA. Bisher wurden keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet, die häufigsten – Pyrexie, Exanthem, Diarrhö und Kopfschmerzen – waren selbstlimitierend.

Zusammenfassung und Ausblick

- Durch diese neuen Therapien konnte in den letzten Jahren ein erheblicher medizinischer Fortschritt in der Behandlung dieser schwer betroffenen Patienten erzielt werden.
- Aktuell stehen drei Substanzen [Onasemnogene Apeparovoc (Zolgensma®), Nusinersen (Spinraza®) und Risdiplam (Evrysdi®)] mit teilweise unterschiedlichen Wirkmechanismen und Applikationswegen zur Verfügung. Spinraza® und Evrysdi® sind auch zur Behandlung der SMA im Erwachsenenalter zugelassen.
- Je nach Krankheitstyp und Stadium führen diese Therapien zu einer deutlichen Besserung des Überlebens, weniger Beatmungspflichtigkeit, Verbesserung motorischer Funktionen bzw. Stabilisierung der Erkrankung.
- Alle Daten weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit der Therapien umso besser ist, je früher die Behandlung beginnt.
- Beobachtungsstudien zeigen aber, dass auch jugendliche und erwachsene Patienten von einer Therapie profitieren können – entweder mit einer Verbesserung oder mit einer Stabilisierung einer ansonsten progredienten Erkrankung.
- Nachdem vorläufige Daten zeigen, dass eine präsymptomatische Behandlung am erfolgreichsten sein dürfte, ist ein Neugeborenen-Screening eine dringend notwendige Konsequenz. Initiativen, dies in Österreich zu etablieren, sind im Gange.
- Eine einheitliche Finanzierung dieser teuren Therapien (zirka 2 Millionen Euro einmalig bei Zolgensma® und zirka 250.000 Euro/Jahr bei Spinraza® und Evrysdi®) wäre wünschenswert. ←

Literatur bei den Verfassern

Dr. Sarah Iglseder, Ao. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Löscher
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck



Kardiale Amyloidose

DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE NEUERUNGEN

Die kardiale Amyloidose ist eine seltene infiltrative Kardiomyopathie, welche in den letzten Jahren zunehmend in den diagnostischen Fokus geriet und die betreuenden Ärzte aus therapeutischer Sicht vor große Herausforderungen stellt. Durch neue Therapieoptionen wandelt sich die kardiale Transthyretin-Amyloidose allerdings von einer unheilbaren zu einer behandelbaren Erkrankung.

Pathophysiologie

Als Amyloide bezeichnet man fehlgefaltete Proteine mit charakteristischer Cross- β -Struktur, welche 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 Formen der kardialen Amyloidosen zählt die Transthyretin-Amyloid-Kardiomyopathie (ATTR-CM), deren Pathogenese von Transthyretin (TTR), einem hepatisch synthetisiertem Transportprotein für Vitamin A und Schilddrüsenhormone, dominiert wird. Im Rahmen der Erkrankung lässt sich eine nicht erblich bedingte, altersassoziierte, Wildtyp Form (ATTRwt) von einer autosomal-dominant vererbaren, varianten (ehemals hereditären) Form (ATTRv) abgrenzen. Während die Pathogenese der ATTRwt noch nicht vollständig geklärt ist,

kommt es bei der ATTRv bedingt durch Punktmutationen im TTR-Gen zur Destabilisierung des TTR-Tetramers und Dissoziation in seine Monomere. Diese diffundieren in das umliegende Gewebe und bilden durch enzymatische Umwandlungsvorgänge unlösliche Komplexe in Form von Amyloidfibrillen.

Vielfältiges klinisches Erscheinungsbild

Die klinische Präsentation der Patienten hängt naturgemäß davon ab, welche Organe von den Amyloidablagerungen betroffen sind, wobei sich TTR-Ablagerungen überwiegend in Herz und/oder peripherem Nervensystem manifestieren. Die Ablagerung von Amyloidfibrillen im Herzmuskel führt zu einer Verdickung des Myokards, welche mit einer erhöhten Steifigkeit mit begleitender diastolischer und systolischer Funktionseinschränkung einhergeht. Klinisch präsentieren sich betroffene Patienten

oftmals mit Symptomen der globalen Herzinsuffizienz, welche meist mit dem Auftreten von Belastungsdyspnoe, Pleuraergüssen und Beinödemen, sowie Hepatomegalie, Aszites und einem erhöhten Jugularvenendruck assoziiert ist. Des Weiteren können Amyloidablagerungen in den Herzkranzgefäßen zu Angina pectoris Symptomen führen. Einlagerungen im Reizleitungssystem können einerseits Schwindel und Synkopen begünstigen, sich andererseits aber auch als lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien manifestieren. Ein zusätzlicher 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 ein auftretendes Karpaltunnelsyndrom gekennzeichnet sind.

Diagnostische Herausforderung

Der wichtigste Schritt in der Diagnosestellung einer ATTR-CM liegt darin, die Erkrankung differentialdiagnostisch überhaupt in Betracht zu ziehen. Die klinische Präsentation der Patienten und laborchemische Veränderungen im Sinne einer Erhöhung der Biomarker NT-proBNP und Troponin T sowie Veränderungen im EKG (zum Beispiel QRS-Niedervoltage, Vorhofflimmern), können schon erste Hinweise auf das Vorliegen einer ATTR-CM liefern. Die weitere Abklärung wird primär von bildgebenden Verfahren dominiert, wobei die Echokardiografie aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit eine zentrale Rolle einnimmt. Zu den sogenannten „Red Flags“, die auf eine ATTR-CM hinweisen können, zählt die bi-ventrikuläre Verdickung mit einem hypertrophierten interatrialen Septum und vergrößerten Vorhöfen. Zusätzlich finden sich häufig ein Perikarderguss und/oder Pleuraergüsse. 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). Des Weiteren bietet die kardiale Magnetresonanztomografie die Möglichkeit, mittels kontrastmittelgestützten „Late-Enhancement“-Aufnahmen und T1-Mapping-Sequenzen Amyloid-Ablagerungen im Myokard zu quantifizieren (Abb.1: C, D). Die wichtigste nicht-invasive bildgebende Untersuchungsmethode zur Diagnose einer ATTR-CM stellt jedoch die planare Ganzkörperknochenszintigrafie mit radioaktiv markierten Tracern dar, in welcher das Vorliegen einer kardialen Beteiligung semiquantitativ anhand des Perugini-Scores visuell beurteilt werden kann (zum Beispiel ^{99m}Tc -DPD; Abb.1: E). Eine zusätzlich durchgeführte quantitative SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography) bietet aufgrund der daraus ermittelten SUV-Werte (Standardized Uptake Value) die Möglichkeit der genaueren Quantifizierung der myokardialen Amyloid-Last, und birgt bei serieller Anwendung das Potential zur Observierung des Erkrankungs- bzw. Therapieverlaufs (Abb.1: F). Neben den bildgebenden Verfahren bildet die Serum- und Harnanalyse eine weitere diagnostische Säule. Dabei können das Vorliegen von Pa-

raprotein in den entsprechenden Immunfixationen sowie eine pathologische Kappa/Lambda-Ratio im Serum auf eine leichtkettenassoziierte (AL) Amyloidose hinweisen, welche 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 jedoch nach wie vor als Goldstandard in der Amyloidosedagnostik.

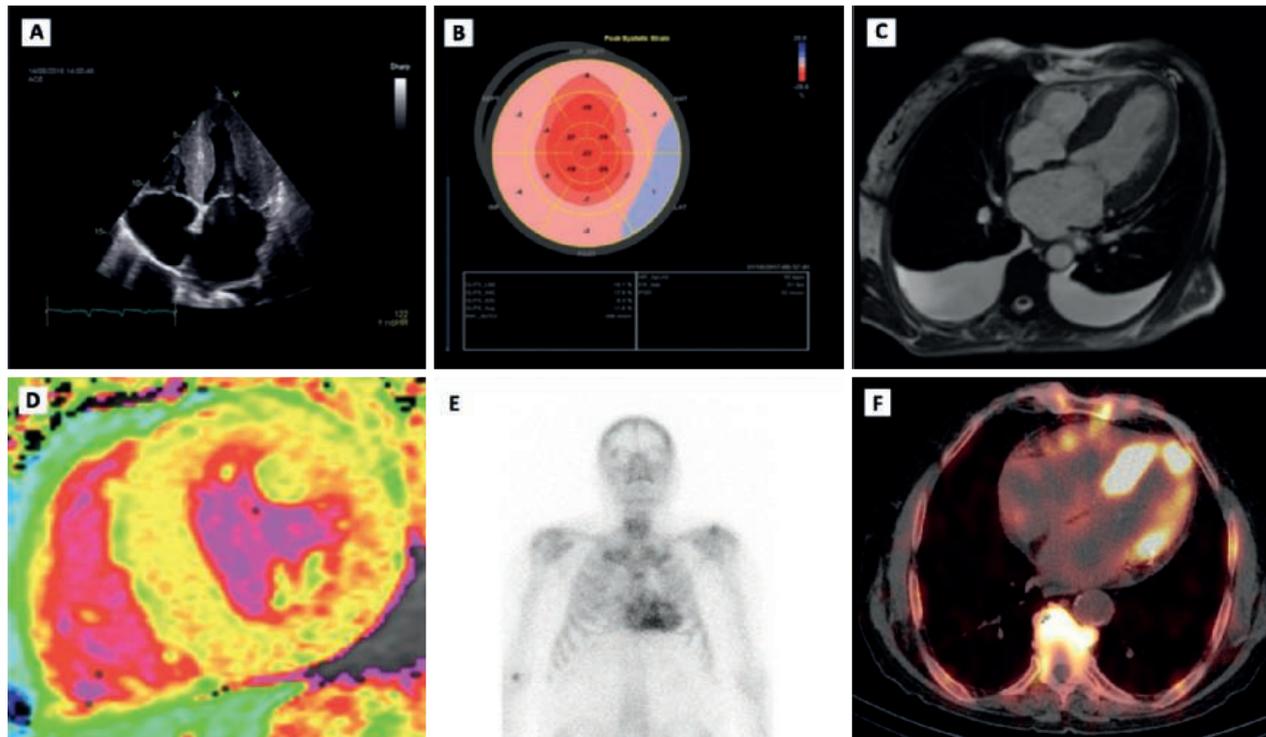
Therapeutischer Ansatz

Da die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine Monomere einen der wichtigsten pathophysiologischen Schritte bei der ATTR-CM darstellt, ist die Stabilisierung des Tetramers ein valider therapeutischer Ansatz. Tafamidis fungiert mittels kleiner Moleküle als kinetischer Stabilisator und wirkt somit der Bildung von Amyloidfibrillen und ihren Ablagerungen im Herzmuskel entgegen. Dies wiederum trägt womöglich zu einer Verlangsamung der Progression der Erkrankung bei. Im Rahmen einer Placebo-kontrollierten, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie mit 441 ATTR-CM Patienten konnten nicht nur signifikante Vorteile hinsichtlich dekompressionsbedingter Hospitalisierungen (52.3 Prozent vs. 60.5 Prozent) und der Gesamtmortalität (29.5 Prozent vs. 42.9 Prozent) im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufgezeigt werden, sondern auch klinische Vorteile in Bezug auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität in der Behandlungsgruppe erfasst werden. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der Phase-III Zulassungsstudie ATTR-ACT liegt seit dem zweiten Quartal 2020 eine europäische Zulassung von Tafamidis (Vyndaqel®) zur Therapie der Wildtyp und varianten Formen der ATTR-CM vor. Das Präparat wurde mittlerweile auch vom österreichischen Dachverband der Sozialversicherungsträger in den Erstattungskodex aufgenommen und ist seit März 2021 in der gelben Box gelistet.

Therapeutischer Ausblick

Neben dem TTR-Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel®) sind seit 2018 auch zwei weitere Präparate zur Supprimierung der TTR-Synthese für die Behandlung der ATTRv in neurologischer Ausprägung zugelassen [Patisiran (Onpattro®), Inotersen (Tegsedi®)]. Die Wirkstoffe basieren auf modernen, molekularen Mechanismen, welche durch Wechselwirkungen mit der messenger-RNA (mRNA) zur Stilllegung von Genen (Gen-Silencing) führen. Dies resultiert in einer Supprimierung der TTR-Produktion in den Hepatozyten und in weiterer Folge in einer Reduktion der Serum-TTR-Konzentration um bis zu 80 Prozent. Ob diese Wirkstoffe in Zukunft auch bei der ATTR-CM Anwendung finden können, ist Gegenstand bereits laufender Phase-III-Studien, die unter anderem auch an der Universitätsklinik für Innere Medizin II an der klinischen Abteilung für Kardiologie am →

Abb. 1: Bildgebende Verfahren zur Diagnostik einer Transthyretin-Amyloid-Kardiomyopathie (ATTR-CM)



© Klinische Abteilung für Kardiologie/Med Uni Wien

A-B: Echokardiografische Charakteristika

A: Vier-Kammer-Blick mit dem Vollbild einer ATTR-CM: Linksventrikul hypertrophie und vergrößerte Vorhöfe

B: Strain-Analyse des linken Ventrikels mit dem für die ATTR-CM typischen „apical sparing“

C-D: Magnetresonanztomografische Charakteristika

C: Vier-Kammer-Blick mit dem Vollbild einer ATTR-CM

D: „Native T1 map“ in der kurzen Achse mit stark erhöhten myokardialen T1-Zeiten (hellgelb bis rötlich), die typisch für eine ATTR-CM sind

E: Knochenszintigrafie mit ausgeprägter myokardialer Traceranreicherung

F: SPECT/CT mit deutlichem Tracer-Uptake im linken Ventrikel

→ AKH Wien durchgeführt werden. Im Rahmen dieser werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran (neue Formulierung von Patisiran) bzw. von IONIS-TTR-LRx (neue Formulierung von Inotersen) bei Patienten sowohl mit ATTRv als auch mit ATTRwt mit kardialer Beteiligung geprüft.

Zusammenfassung

Bei der ATTR-CM handelt es sich um eine immer häufiger diagnostizierte, infiltrative Kardiomyopathie, welche durch zunehmende Ablagerungen von Amyloidfibrillen im Herzmuskel bedingt ist und unbehandelt oft mit einer schlechten Prognose einhergeht. Reges Forschungsinteresse wie auch zunehmende Awareness der jeweiligen Fachgesellschaften führten in den letzten Jahren zu weitreichenden Entwicklungen hinsichtlich diagnostischer Effizienz und therapeutischer Optionen. Standen

noch vor wenigen Jahren keine spezifischen Wirkstoffe zur Verfügung, so wandelte sich die ATTR-CM von einer unheilbaren zu einer behandelbaren Erkrankung. Weitere revolutionäre molekulare Therapieoptionen werden derzeit in klinischen Studien erprobt und stellen wichtige Hoffnungsträger für betroffene Patienten dar. ←

Literatur bei den Verfassern

Dr. René Rettl

Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Prim. Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Diana Bonderman

5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistische Aufnahmestation, Klinik Favoriten

3 SEMINARE
zum Thema Alpha₁

Alpha₁ SUMMIT –

a patient journey



WEBINAR 1 | Do., 16.09.2021 | 18:00–19:30

VORTRAG 1: Patient`s journey – COPD vs. Alpha₁
Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier | Universitätsklinikum Marburg/Lahn

VORTRAG 2: Update National Register – EARCO Registry
OÄ Dr. Karin Schmid-Scherzer | Klinik Ottakring Wien

WEBINAR 2 | Do., 30.09.2021 | 18:00–19:30

VORTRAG 1: AI-AT Mangel: Früh begonnen – Zeit gewonnen!
Prof. Dr. Joachim Ficker | Universitätsklinikum Nürnberg

VORTRAG 2: Heimselbsttherapie: Persönliche Einblicke als Therapieschwester
Daniela Molina del Vecchio | Diplomierte Gesundheits- und Krankenpflegerin

WEBINAR 3 | Do., 21.10.2021 | 18:00–19:30

VORTRAG 1: Patienten mit COPD und AI-AT Mangel in Zeiten von COVID-19
Prof. Dr. Marco Idzko | Medizinische Universität Wien

VORTRAG 2: Bewegung und Rehabilitation – wichtige Schritte zurück ins Leben
Dr. Helmut Simi | FH Joanneum Graz
Dr. Inga Jarosch | Schön Klinik Berchtesgaden

Chair

Prof. Dr. Felix Herth
Thoraxklinik Heidelberg

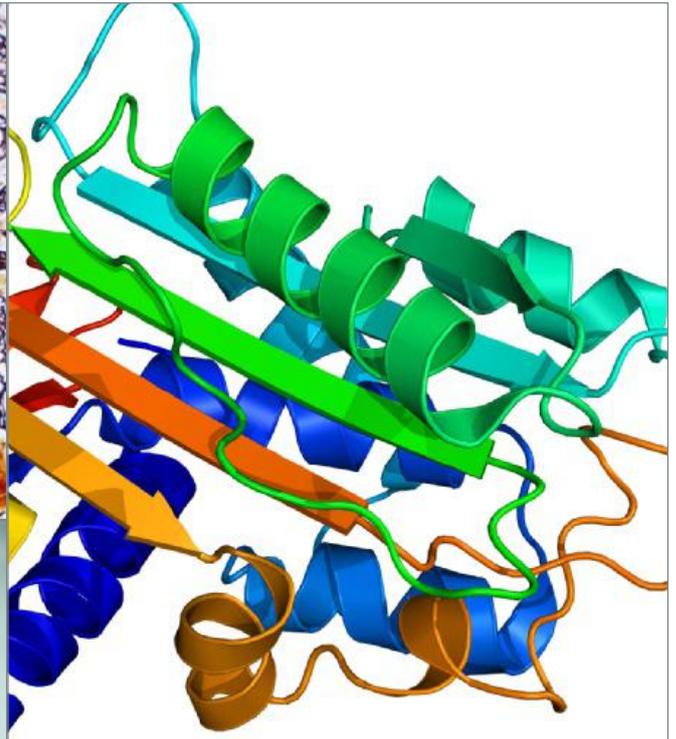
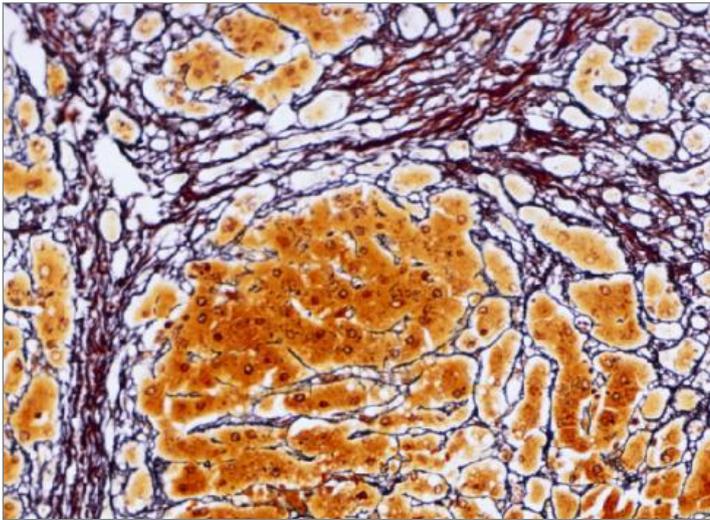
Prof. Dr. Judith Löffler-Ragg
Universitätsklinikum Innsbruck

Anmeldung und weitere Infos

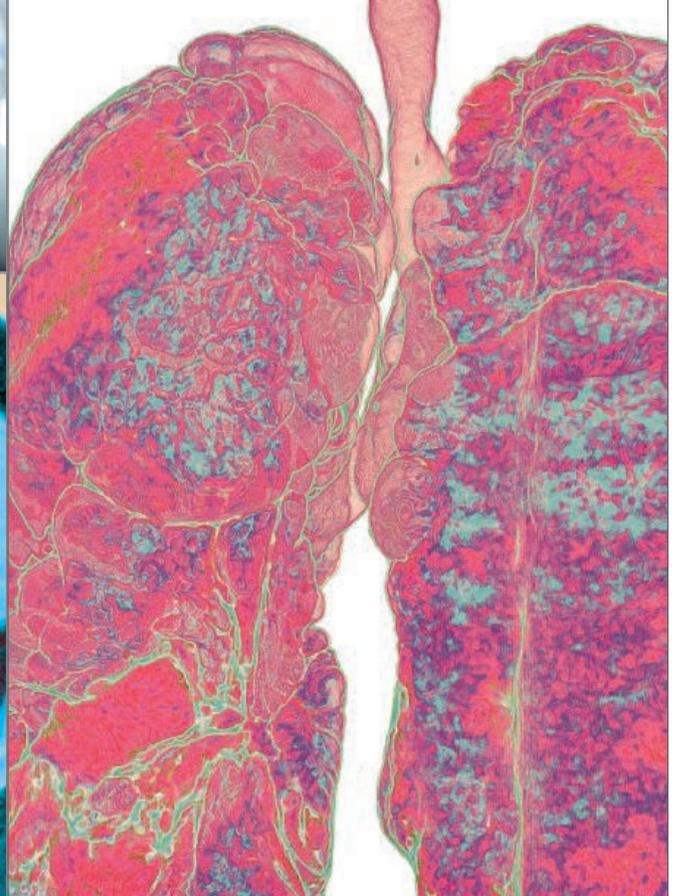
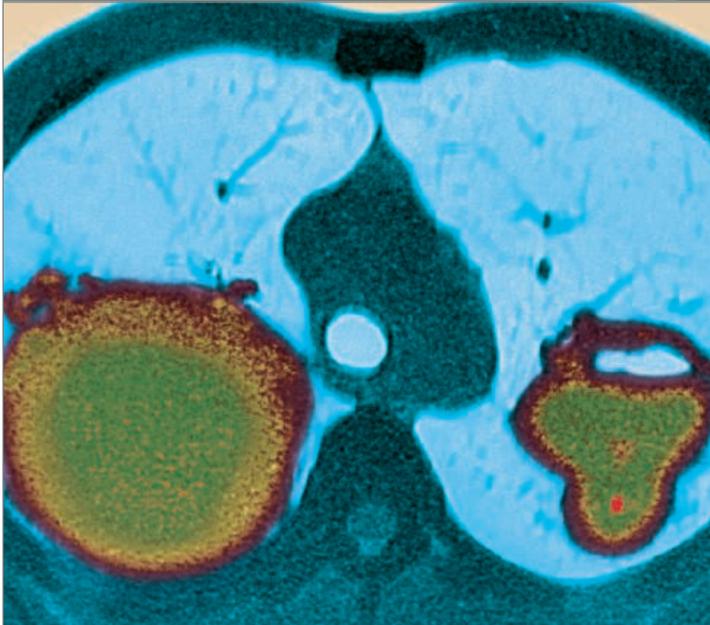
www.cslbehring.at

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**





Fakten



FAKTEN

Alpha1-Antitrypsin-Mangel

Der Alpha1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist eine häufige Erbkrankheit im Erwachsenenalter und ist assoziiert mit der klinischen Entwicklung eines Lungenemphysems. Die Indikation zur Substitutionstherapie, der einzigen kausalen Behandlung des AATM, sollte bei jedem Patienten sorgfältig geprüft werden.

Ätiologie und Pathophysiologie

- Ein autosomal-rezessiv vererbter Gendefekt führt zur **Fehlfaltung** und zur verminderten Sekretion der Antiprotease Alpha1-Antitrypsin (AAT) aus Hepatozyten.
- Akkumulation und Aggregation des fehlgefalteten AAT, AAT-Mangel im Serum und Imbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen sind prädisponierend für **Lungen- und Lebererkrankungen**.

AATM-assoziierte Erkrankungen

- **Lungenemphysem:** Die fehlende Inhibition der Proteasen führt zur proteolytischen Destruktion des Bindegewebes und somit zum emphysematösen Umbau des Lungengewebes.
- Das Fehlen der antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften des AAT trägt zur Entstehung des Lungenemphysems bei.
- Gleichzeitiger Nikotinkonsum beschleunigt die Progression des Lungenemphysems.
- AATM kann Lebererkrankungen wie **Leberzirrhose, Pannikulitis oder Granulomatose** mit Polyangiitis hervorrufen.
- Dies ist auf die intrazelluläre Akkumulation von AAT-Polymeren zurückzuführen.

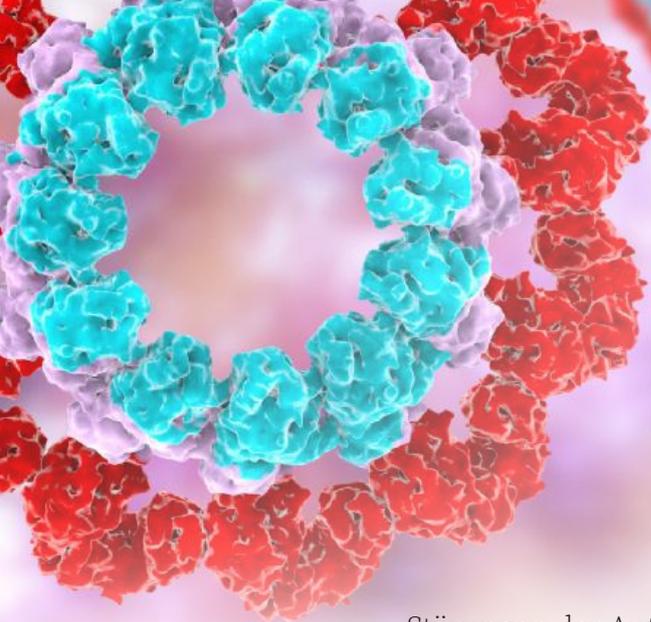
Therapie

- **Klassische COPD-Therapie** erfolgt bei Lungenemphysem.
- **Substitutionstherapie** mit AAT ist die einzige kausale Behandlung des AATM.
- Wöchentliche intravenöse Substitutionstherapie (60mg/kg KG) ist vor allem bei Patienten mit einem homozygoten AATM indiziert, sofern:
 - o AAT-Serumspiegel <35 Prozent des Normwertes,
 - o mittelgradige Lungenfunktionseinschränkung und/oder
 - o ausgeprägter jährlicher Verlust der FEV1 (>50ml FEV1-Verlust/Jahr) nachweisbar sind.
- Bei Patienten mit einer rasch progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion bei einer FEV1 >65 Prozent des Sollwerts kann nach Beendigung des Tabakrauchens eine Substitutionstherapie auf individueller Basis erwogen werden.
- Die Datenlage zur Effektivität chirurgischer Therapien ist limitiert und häufig kontrovers.

Diagnostik

- Die **AATM-Diagnostik** (Serumspiegel & CRP-Wert) sollte bei allen Patienten mit COPD und bei Patienten mit Diagnose Asthma im Erwachsenenalter erfolgen.
- **AAT-Serumspiegel** von 1,1g/l (mit Sensitivität von 73% und Spezifität von 86%) als Grenzwert für die mit AATM einhergehenden Genotypen
- Mitbestimmung des **C-reaktiven Proteins** zur Vermeidung falsch hoher AAT-Messungen aufgrund von Entzündungen
- **Phänotypisierung:** Bestimmung der wahrscheinlichen Allel-Variante
- **Genotypisierung:** Nachweis spezifischer AAT-Genmutationen
- **Lungenfunktionsparameter** (FEV1, DLCO), Belastbarkeit im Sechs-Minuten-Gehtest und Lebensqualitäts-Fragebögen zur Beurteilung der Progression des Lungenemphysems

Quelle: „Alpha 1-Antitrypsin-Mangel“, Univ. Prof. Dr. Daniela Gompelmann & Univ. Prof. Dr. Marco Idzko; ÖÄZ-Spezial Rare Diseases 2020



Periodische Fiebersyndrome

FIEBERSCHÜBE OHNE INFEKTION

Störungen der Autoinflammation können sich als periodische Fiebersyndrome präsentieren und manifestieren sich oft bereits im Kindesalter. Zu den häufigsten periodischen Fiebersyndromen zählen das PFAPA-Syndrom und das Familiäre Mittelmeerfieber.

Die Bezeichnung „periodische Fiebersyndrome“ fasst eine Gruppe von autoinflammatorischen Erkrankungen zusammen, denen keine infektiöse Ursache oder Autoantikörper zugrunde liegen. Leitsymptome sind wiederholte Fieberschübe mit einem CRP-Wert von meist $>100\text{mg/l}$, Pharyngitis ohne Nachweis einer viralen oder bakteriellen Infektion, Serositis mit starken Bauch-, aber auch Thorax- und Hodenschmerzen, synoviale und ossäre Inflammation, Exantheme (zum Beispiel Urticaria, pustulierende Psoriasis), sowie orale und/oder genitale Aphthen.

Ätiologie

Periodische Fiebersyndrome und andere autoinflammatorische Syndrome sind als Regulationsstörungen von Zellen des angeborenen Immunsystems definiert, vor allem von Makrophagen, Granulozyten und Monozyten. Einige intrazelluläre Schaltkreise sind gut erforscht und werden als „Inflammasome“ bezeichnet. Diese Schaltkreise reagieren auf intra- und extrazelluläre Stressmoleküle, verarbeiten die Information, setzen Interleukin-1 und Interleukin-6 frei und rufen somit entzündliche Reaktionen hervor. Mutationen von immunmodulatorischen Proteinen wie Pyrin, Cryopyrin und $\text{NF}\kappa\text{B}$ können zu Hyperinflammation führen, einer Fehlsteuerung der pro- und anti-inflammatorischen Immunantwort auf Umgebungsreize.

PFAPA-Syndrom

Die häufigsten periodischen Fiebersyndrome sind das PFAPA-Syndrom sowie das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF). Das PFAPA-Syndrom (Akronym aus Periodisches Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Adenitis) kommt sporadisch auf der ganzen Welt vor und weist meist keine familiäre Häufung auf. Das PFAPA-Syndrom beginnt im Alter von ein bis zwei Jahren mit monatlichen Fieberschüben und dem klinischen Bild einer eitrigen Angina ohne Infektionsnachweis. Die Fieberschübe dauern mit oder ohne antibiotische Therapie durchschnittlich vier bis fünf

Tage, im Schub liegt der CRP-Wert meist bei $120\text{-}200\text{mg/l}$. Die Symptome verschwinden spontan im Alter von vier bis 11 Jahren. Da der Verlauf des PFAPA-Syndroms zeitlich begrenzt ist, besteht kein Amyloidoserisiko.

Die Ursache des PFAPA-Syndroms ist noch unbekannt, ein laborchemischer Nachweis ist daher derzeit nicht möglich. Die Ausschlussdiagnose kann aus dem typischen Verlauf, dem regelmäßig stark erhöhten CRP und dem Ansprechen auf Prednisolon gestellt werden. Eine einmalige Gabe von Prednisolon mit $1\text{-}2\text{mg/kg}$ am Beginn des Fieberschubes beendet den aktuellen Schub innerhalb von vier bis sechs Stunden. Unter der Steroidtherapie können sich die Abstände zwischen den Krankheitsschüben um etwa eine Woche verkürzen. Eine zweite Therapiemöglichkeit ist die Tonsillektomie, allerdings nicht die Tonsillotomie. Die Tonsillektomie wird eher zurückhaltend, erst bei persistierenden Verläufen vor Beginn des Schulbesuches empfohlen.

Familiäres Mittelmeerfieber

Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist durch lebenslange monatliche Fieberschübe gekennzeichnet, die meist im Alter von ein bis drei Jahren beginnen und mit hohen Entzündungszeichen und starken Bauchschmerzen einhergehen. Das FMF tritt gehäuft bei Menschen mit genetischen Wurzeln im östlichen Mittelmeerraum auf (Naher und Mittlerer Osten, auch Balkan, entlang der Seidenstraße bis nach Japan, Nordafrika, Juden).

Rund 300 auslösende Mutationen sind bekannt, vor allem M694V, E148Q, M680I, V726A, sie betreffen Pyrin, ein Schalterprotein im Inflammasom. Heterozygote Mutationsträger sind häufig symptomlos, es wird geschätzt, dass zum Beispiel 20 Prozent der türkischen Bevölkerung heterozygote Mutationsträger sind. Individuen mit compound heterozygoten und besonders mit homozygoten Mutationen (zum Beispiel knapp zwei Prozent der türkischen Bevölkerung) haben meist typische Symptome und ein hohes Amyloidoserisiko.

Therapie der Wahl ist Colchizin, das Toxin der Herbstzeitlose: Seit 1972 ist es als Prophylaxe zur Vermeidung der Amyloidose etabliert. Colchizin muss lebenslang oral eingenommen werden. Bei Kindern ist die Standarddosis 0,03mg/kg/Tag, die Erwachsenen-dosis ist 2mg bis maximal 3mg/Tag. Das Ziel der Therapie ist, die Anzahl der jährlichen Krankheitsschübe auf null zu reduzieren und die Serum-Amyloidwerte unter einem Mittelwert von 10mg/l zu halten. Bei einzelnen Patienten ist die Therapie mit Colchizin zur Vermeidung der Amyloidose nicht ausreichend; hierfür ist die zusätzliche Therapie mit Anakinra oder Canakinumab zugelassen. Detaillierte Behandlungsempfehlungen können den EU-LAR-Leitlinien entnommen werden.

Amyloidose-Risiko

Für jeden Patienten mit einer autoinflammatorischen Erkrankung muss das individuelle Risiko für eine Amyloidose festgelegt werden. Durch die häufige intensive Entzündungsreaktion wird das Akute Phase-Protein Serum-Amyloid in großen Mengen produziert. Im Rahmen einer individuellen Anfälligkeit (Menge und Dauer der Produktion gegenüber der individuellen Abbaupazität, Bioverfügbarkeit von Colchizin, Compliance) kann Serum-Amyloid in Zellen des Körpers abgelagert werden. Dies kann im Verlauf von Jahrzehnten Funktionsstörungen von Organsystemen hervorrufen.

Besonders gefährdet sind die Nieren: Erstes Symptom einer Amyloidose kann eine persistierende Proteinurie sein, besonders ein unbehandeltes homozygoten Familiäres Mittelmeerfieber M694V kann bereits im Alter von 25 bis 35 Jahren zu Nierenversagen führen. Das Wissen um autoinflammatorische Erkrankungen wächst derzeit stark, jährlich werden mehrere neue Gruppen von genetischen Erkrankungen mit dem Leitsymptom Hyperinflammation publiziert. Weitere „klassische“ Periodische Fiebersyndrome sind TRAPS, Hyper IgD-Syndrom und die Trias FCAS, Muckle-Wells-Syndrom und Cinca/Nomid mit dem Leitsymptom chronische Urticaria mit hohen Entzündungszeichen. Weitere Informationen zu diesen Krankheitsbildern sind auf der Homepage des „Eurofever-Project“ der Pediatric Rheumatology European Society verfügbar.

Wichtig ist, bei Auftreten von periodischen oder chronischen entzündlichen Erkrankungen, die meist früh im Kindesalter beginnen, an diese autoinflammatorischen Erkrankungen zu denken. Differentialdiagnostisch ist die klinische Übersicht über alle diese Erkrankungen kaum mehr zu bewahren und die Leitsymptome sind oft nicht beweisend für bestimmte Erkrankungen. Häufig ist die Untersuchung eines Panels für autoinflammatorische Erkrankungen an einem Institut für medizinische Genetik wegweisend, ein Literaturstudium des Kliniklers mit Hinweisen für bestimmte Krankheitsbilder kann bei der Erstellung des genetischen Befundes allerdings sehr hilfreich sein. ←

Literatur beim Verfasser

OA Dr. Gottfried Artacker

Kinderrheumaambulanz, Abteilung für

Kinder- und Jugendheilkunde, Klinik Donaustadt, Wien

X-chromosomale Hypophosphatämie

EINE MULTIDISZIPLINÄRE HERAUSFORDERUNG

Bei der X-chromosomalen Hypophosphatämie, auch bekannt als Phosphatdiabetes, führt ein erhöhter Phosphatverlust zu Wachstumsstörungen, Rachitis und Skelettdeformitäten. Die multidisziplinäre Versorgung mit spezialisierten pharmakologischen, orthopädischen und funktionellen Therapiemaßnahmen zielt auf die Minderung der Krankheitsbelastung und die langfristige Optimierung der Lebensqualität ab.

Phosphatdiabetes bezeichnet eine Gruppe seltener Erkrankungen, die durch Störung der Phosphatregulation und damit einhergehender chronischer Hypophosphatämie zu schweren skelettalen und systemischen Symptomen führen. Die am häufigsten vorkommende Form der X-chromosomalen Hypophosphatämie (X-linked hypophosphatemic rickets, XLH, OMIM # 307800) wird durch Mutationen im PHEX-Gen verursacht und tritt mit einer Inzidenz von zirka 1:20.000 auf. Durch einen noch unklaren Pathomechanismus führen die genetischen Veränderungen zu einer erhöhten Produktion von Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), die eine pathologisch erhöhte renale Phosphatausscheidung sowie eine Verminderung der Vitamin-D Aktivierung verursacht. Die dadurch bedingte chronische Hypophosphatämie führt unter anderem zu ausgeprägten skelettalen Symptomen wie Wachstumsstörung, Rachitis und komplexen Skelettdeformitäten. Neben der X-chromosomalen Form sind autosomal-dominante, autosomal-rezessive und paraneoplastische Formen des Phosphatdiabetes bekannt, die jedoch deutlich seltener auftreten und einen ähnlichen Phänotyp aufweisen.

Symptomatik & Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose XLH ist meist einfach durch klinische, radiologische und biochemische Befunde zu stellen: Klinisch tritt bei den meisten Patienten ab dem Beginn des freien Gehens eine progressive Deformität der unteren Extremität auf, die oftmals zu orthopädischer Vorstellung bei Genua vara ("O-Beine") oder seltener Genua valga ("X-Beine") führt. Röntgenbilder der Extremitäten zeigen typische rachitische Läsionen, die Veränderungen bei klassischer Vitamin-D-Mangel-Rachitis ähneln. Im Gegensatz zu dieser deutlich häufigeren Diagnose weisen Patienten mit XLH jedoch trotz ausgeprägten rachitischen Veränderungen meist nur eine moderate Erhöhung von Alkalischer Phosphatase (ALP) und Parathormon auf. Erhöhte oder paradox-normale FGF23-Spiegel trotz Hypophosphatämie sowie die Berechnung der tubulären maximalen Reabsorption von



Phosphat stellen weitere laborchemische Befunde zur Diagnosefindung dar. Schließlich kann der Nachweis von Veränderungen im PHEX-Gen meist die Diagnose XLH bestätigen.

Trotz Symptombeginn in der Kindheit wird die Diagnose XLH häufig erst im Erwachsenenalter gestellt. Gerade Symptome wie Kleinwuchs mit Deformitäten der unteren Extremität, endodontale Abszesse und Schädeldeformitäten sind charakteristisch für XLH und sollten zu rascher Einleitung von laborchemischer Diagnostik oder Überweisung an spezialisierte Zentren führen. Im Erwachsenenalter stehen neben der verminderten Körperlänge oft muskuloskeletale Schmerzen, verfrühte Osteoarthritis, Pseudofrakturen und Sehnenverkalkungen im Vordergrund. Die Steigerung des Bewusstseins für die Diagnose XLH sowie die enge Zusammenarbeit von Spezialisten mit dem niedergelassenen Bereich ist somit unerlässlich für eine frühzeitige Therapieeinleitung und ein optimiertes Outcome der Patienten.

Pharmakologische Therapie

Die konventionelle Therapie von Patienten mit XLH besteht aus der Verabreichung von hochdosierten Phosphatsalzen sowie aktiven Vitamin-D-Derivaten zur Steigerung der Phosphatresorption. Die kurze Halbwertszeit der Präparate bedingt in der Phase des Skelettwachstums häufige Gaben (vier bis sechs Mal täglich), um die Aufnahme in das mineralisierende Gewebe verbessern zu können. Bei adulten Patienten wird die konventionelle Behandlung derzeit nur bei symptomatischen Patienten empfohlen, wobei auch bei geplanten orthopädischen oder zahnärztlichen Eingriffen, bei Schwangerschaft, in der Stillzeit oder bei Anzeichen einer Osteomalazie eine Behandlung in Betracht gezogen werden kann.

In Europa wurde Burosumab, ein Antikörper gegen FGF23, für die Behandlung von Kindern und seit kurzem für adulte Patienten mit XLH zugelassen. Durch die Behandlung kann eine Reduktion des Phosphatverlustes und eine Normalisierung des Serumphosphats erzielt werden. Besonders bezüglich der Besserung radiologischer Rachitiszeichen konnte die Überlegenheit der Antikörperbehandlung gegenüber der konventionellen Therapie in Phase-III-Studien belegt werden. Für erwachsene Patienten mit XLH wurden eine Normalisierung der Phosphat Spiegel und eine Verbesserung von Frakturheilung, Schmerz und Steifheit unter Anti-FGF-23-Antikörpertherapie gezeigt. Eine vollständige Normalisierung kann jedoch, unter anderem betreffend Längenwachstum oder Beindeformitäten, durch keine der Therapieformen erreicht werden.

Orthopädische Therapien

Die kinderorthopädische Betreuung im Wachstumsalter zielt auf die Durchführung von rechtzeitigen und möglichst minimalinvasiven Operationen zur Vermeidung schwerer Deformitäten ab. Die Wachstumslenkung (Hemiepiphysiodese, „Guided growth“) stellt

eine minimalinvasive Behandlungsoption für moderate Varus- und Valgusdeformitäten der unteren Gliedmaßen bei Kindern in der Wachstumsphase dar. Bei der häufigen pathologischen Torsion der Tibia müssen jedoch Osteotomien angewendet werden.

Die Korrektur komplexerer Deformitäten mittels externem Fixateur kann sowohl zur Knochenverlängerung sowie zur simultanen dreidimensionalen Achskorrektur verwendet werden. Intramedulläre Nägel, die bei entsprechender Planung eine Achskorrektur und Stabilisierung des Knochens ermöglichen, können bei Deformität und Pseudofraktur angewendet werden. Durch die Komplexität der Durchführung dieser aufwendigen Maßnahmen ist der Einsatz dieser Methoden auf spezialisierte Zentren beschränkt.

Die postoperative Rehabilitation sowie die Vermeidung eines Rezidivs sind multidisziplinäre Herausforderungen, die ein enges Zusammenarbeiten der Subdisziplinen erfordern.

Zusammenfassung

XLH stellt eine komplexe Erkrankung des Mineralhaushalts dar, die zu schweren, lebenslänglich auftretenden Symptomen führt. Die jüngsten Fortschritte in der internistischen Therapie von XLH sowie die multidisziplinäre Vernetzung tragen zur Optimierung der Lebensqualität bei.

Spezifische Behandlungsansätze zur kontinuierlichen und umfassenden Behandlung im Kindes- sowie im Erwachsenenalter sind dennoch in hohem Maß erforderlich. Die Bildung multidisziplinärer Expertisezentren sowie internationale Kooperationen zur Erforschung der Erkrankung können diese integrale Versorgung gewährleisten und zu einer Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten dieser vulnerablen Patientengruppe beitragen. ←

Literatur bei den Verfassern

Dr. Adalbert Raimann,
Univ. Prof. Dr. Gabriele Häusler
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und
Endokrinologie, Medizinische Universität Wien

Dr. Gabriel T. Mindler,
Ass. Dr. Alexandra Stauffer,
Prim. Doz. Dr. Rudolf Ganger, PhD
Abteilung für Kinderorthopädie und Fußchirurgie,
Orthopädisches Spital Speising, Wien

OA Priv. Doz. Dr. Roland Kocijan
Ludwig Boltzmann-Institut für Osteologie und Traumazentrum
Meidling der AUVA, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-
Krankenhaus, Wien; Klinische Osteologie, Sigmund Freud
Privatuniversität, Wien

alle: Vienna Bone and Growth Center, Wien

Polycythaemia vera

WICHTIGE DIFFERENTIALDIAGNOSE

Polycythaemia vera ist eine relativ seltene Erkrankung, aber eine wichtige Differentialdiagnose der Polyglobulie. Die Therapie der Polycythaemia vera ist symptomorientiert, das primäre Ziel ist die Vermeidung thromboembolischer Ereignisse und anderer Komplikationen.

Mit einer Inzidenz von 1:50.000 ist die Polycythaemia vera eine relativ seltene Erkrankung. Das mediane Alter der Patienten bei Diagnose liegt bei rund 60 Jahren. Durch die lange Lebenserwartung ist die Prävalenz von Polycythaemia vera-Patienten in der Bevölkerung aber deutlich höher. Die Polycythaemia vera ist eine chronisch myeloproliferative Erkrankung, die durch eine unkontrolliert ablaufende Überproduktion von Erythrozyten gekennzeichnet ist.

Pathogenese

Bei knapp 98 Prozent der Patienten mit Polycythaemia vera liegt eine Mutation im JAK2-Tyrosinkinase Gen vor. Diese Mutation verursacht eine unkontrollierte Proliferation durch andauernde, Liganden-unabhängige Aktivierung der JAK-Kinasen in den hämatopoetischen Zellen. Familiäre Häufungen der Polycythaemia vera kommen vor, jedoch treten die Mutationen sporadisch – also nicht vererbt – auf. Bei etwa zwei Prozent der Patienten mit dem klinischen Bild einer Polycythaemia vera lassen sich keine JAK2-Mutationen feststellen.

Klinische Präsentation

Das Spektrum der klinischen Beschwerden ist vielfältig und oftmals unspezifisch. Im frühen Krankheitsstadium stehen oft Symptome im Vordergrund, die durch die erhöhte Viskosität des Bluts bedingt sind. Häufig finden sich eine gerötete Gesichtsfarbe, Kopfschmerzen oder Schwindel. Der typische aquagene Pruritus (zum Beispiel in der Badewanne) ist sehr spezifisch, wird jedoch nur selten berichtet.

Die Verdachtsdiagnose wird oftmals im Rahmen von Blutbildkontrollen gestellt, typischerweise nach dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. Diese sind die häufigsten Komplikationen der Polycythaemia vera. Zu den frühen Krankheitssymptomen zählen Mikrozirkulationsstörungen, wie Erythromelalgie, Parästhesien oder die erwähnten häufigen thromboembolischen Ereignisse. Zu den thromboembolischen

Komplikationen tragen der erhöhte Hämatokrit und die gegebenenfalls gesteigerten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen bei, sowie weitere inflammatorische und thrombogene Mechanismen. Im längeren Krankheitsverlauf treten auch Fatigueprobleme und Vergrößerungen der Milz auf.

Diagnosestellung

Im Labor findet sich typischerweise eine Polyglobulie mit Vermehrung des Hämoglobins und Hämatokrits. Im Vollbild der Polycythaemia vera zeigt sich zusätzlich eine Vermehrung der Leukozyten und Thrombozyten im Sinne einer trilinearen Hyperproliferation. Der endogene Erythropoetin-Spiegel ist durch die autonome Überproduktion der Erythrozyten auch oft erniedrigt.

Diese Charakteristika fließen in die Diagnosestellung nach WHO-Kriterien von 2016 ein. Die drei Hauptkriterien der Polycythaemia vera sind:

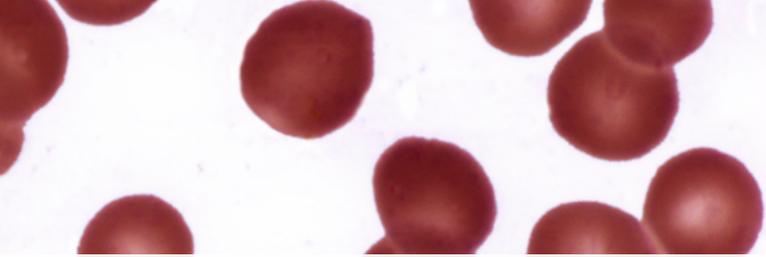
- A1 Hb>16,5g/dl / Hämatokrit >49% bei Männern; Hb>16,0g/dl/ Hämatokrit >48% bei Frauen oder um 25% erhöhte Erythrozytenmasse
- A2 Trilineäre Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese
- A3 Nachweis einer Mutation im JAK2-Gen (JAK2 V617F oder Exon 12 Mutation)

Das Nebenkriterium ist:

- B1 Erniedrigter Erythropoetin-Spiegel

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

Die Polycythaemia vera ist eine relativ seltene Erkrankung. Reaktive Ursachen für eine Polyglobulie in der Allgemeinmedizin sind deutlich häufiger. Zu den häufigsten und wichtigsten Diffe-



rentialdiagnosen der Polycythaemia vera in der klinischen Praxis zählen die reaktive Polyglobulie aufgrund von Diuretika, Diarrhoe oder Exsikkose, und die sekundäre Polyglobulie aufgrund von chronischen Lungenerkrankungen, kardialen Erkrankungen, Obesitas-Hypoventilationssyndrom oder obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. Andere Ursachen können eine Nierenarterienstenose oder eine Paraneoplasie im Rahmen von malignen Erkrankungen sein (zum Beispiel hepatozelluläres Karzinom oder Nierenzellkarzinom).

Viele der Differentialdiagnosen lassen sich bereits in der ärztlichen Praxis im Rahmen einer klinischen Untersuchung mit Anamnese sowie mit Basisuntersuchungen wie Lungenfunktion oder Sauerstoffsättigung näher untersuchen und oftmals einschränken. Laborbestimmungen des Serum-Erythropoetinspiegels und der JAK2-Mutation sind mittlerweile auch in vielen Laboratorien möglich.

Erhärtet oder bestätigt sich die Diagnose einer Polycythaemia vera, sollte der Patient zumindest initial an einer spezialisierten Einrichtung vorgestellt werden. Die weitere Betreuung von Polycythaemia vera-Patienten kann oftmals in enger Abstimmung heimatnah erfolgen und nur weitläufige Kontrollen an einer spezialisierten Einrichtung nötig machen.

Therapie

Die Therapie der Polycythaemia vera ist in erster Linie symptomorientiert und zielt darauf ab, mögliche Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse zu reduzieren. Alle Patienten sollten einen Plättchenaggregationshemmer (zum Beispiel Acetylsalicylsäure 100mg täglich) erhalten, außerdem sollte der Hämatokrit mittels Aderlass mindestens unter 45 Prozent abgesenkt werden.

Eine zytoreduktive Therapie sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (Alter über 60 Jahre oder vorangegangene Thromboembolien) oder stark steigender Myeloproliferation (zum Beispiel Plt über 1 Mio.) eingesetzt werden. Mittel der Wahl sind hierfür Hydroxycarbamid und Ropoginterferon alfa-2b aufgrund ihrer Wirkung auf alle drei myeloischen Zellreihen. Bei Patienten ohne Ansprechen auf diese Therapien ist 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

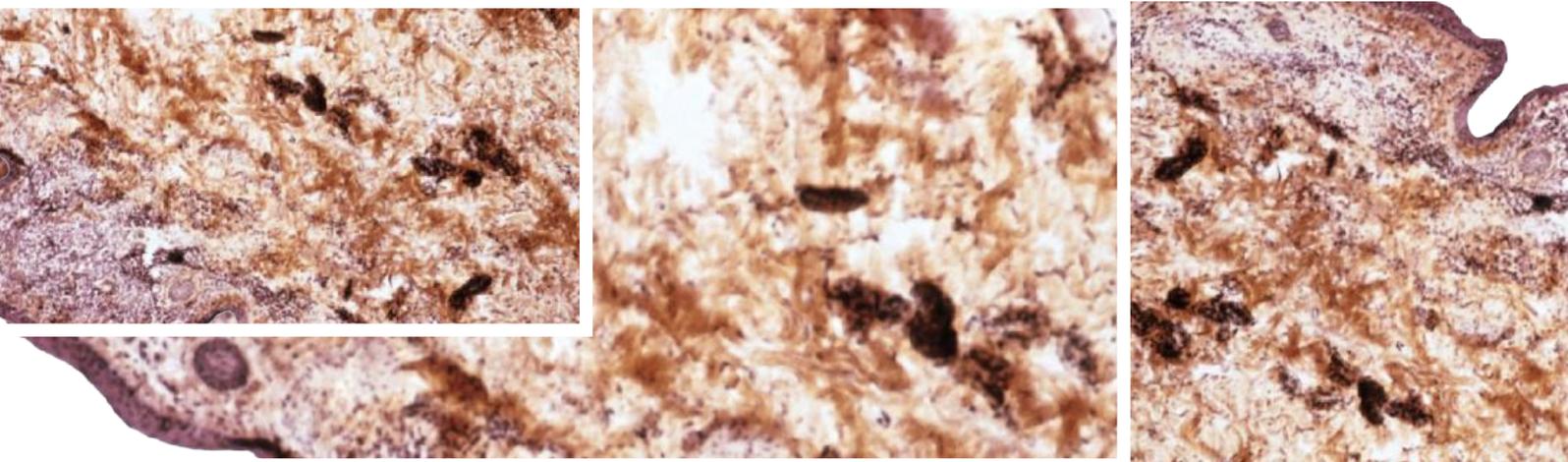
Assoz. Prof. Dr. Thomas Melchardt PhD

Universitätsklinik für Innere Medizin III,

Hämatologische Ambulanz, Uniklinikum Salzburg

Mykosis fungoides

ÜBERBLICK UND NEUE ENTWICKLUNGEN



Mykosis fungoides ist ein indolentes T-Zell Lymphom der Haut. Die Diagnostik von Frühformen ist durch die Ähnlichkeit mit entzündlichen Hauterkrankungen erschwert. Neue Therapien verbessern die Behandlungsmöglichkeiten.

Mykosis fungoides ist der häufigste Vertreter der primär kutanen T-Zell Lymphome (CTCL), welche mit 70 Prozent den Großteil aller kutanen Lymphome ausmachen. Bei primär kutanen Lymphomen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Non-Hodgkin-Lymphomen mit definitionsgemäß initialer Präsentation in der Haut ohne Nachweis einer extrakutanen Beteiligung bei Diagnosestellung. Sie repräsentieren nach den Lymphomen des Gastrointestinaltraktes die zweitgrößte Gruppe extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome. Ihre jährliche Inzidenz liegt vermutlich bei 1:100.000. Die Einteilung der kutanen Lymphome erfolgt nach der WHO-Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome (Tab. 1).

Mit etwa 50 Prozent ist die Mykosis fungoides das häufigste CTCL und zeichnet sich in der Regel durch indolentes klinisches Verhalten (ein bis zwei Prozent Risiko einer systemischen Manifestation) aus. An Mykosis fungoides erkranken typischerweise Menschen zwischen 55 und 60 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Männer: Frauen 1,6:1). In seltenen Fällen kann Mykosis fungoides auch bei Kindern und Jugend-

lichen vorkommen. Klinisch kann die Mykosis fungoides viele benigne Hauterkrankungen nachahmen, wie zum Beispiel Ekzem oder Psoriasis. Auch in der histologischen Begutachtung kann sie entzündlichen Hauterkrankungen ähneln, weshalb die klinisch pathologische Korrelation bei der Diagnosestellung von sehr großer Bedeutung ist.

Pathogenese

Die Pathogenese der Mykosis fungoides ist weitgehend unklar. Es wurde spekuliert, dass chronische Antigenstimulation zu entzündlicher Immunantwort mit T-Zell Stimulation und Proliferation und folgender, unkontrollierter klonaler Expansion und Akkumulation von T-Zellen in der Haut führt. Für diese Hypothese gibt es allerdings keinerlei Belege, auch eventuelle ursächliche Antigene konnten nie gefunden werden. Viele Mutationen und genetische Alterationen in verschiedenen Onkogenen, Tumorsuppressorgenen und Signaltransduktionswegen wurden in den Tumorzellen beschrieben, ohne Nachweis eines typischen Musters oder eines klaren pathogenetischen Mechanismus.

Klinik

Das klinische Bild der Mykosis fungoides ist gekennzeichnet durch Patches, Plaques und Tumore (Abb.1,2,3) vor allem an nicht sonnenexponierten Arealen, typischerweise gluteal. Das Patch-Stadium zeigt ekzematöse Hautveränderungen unterschiedlicher Ausdehnung, welche oft jahrelang unverändert bestehen bleiben können. Bei Progression in das Plaque-Stadium kommt es zu einer plattenartigen Infiltration der Herde mit langsamer Wachstumstendenz. Oft erst nach langer Krankheitsdauer kommt es zum Auftreten von Tumoren mit oder ohne Ulzeration. Ein gleichzeitiges Auftreten unterschiedlicher Läsionen ist vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung möglich. In fortgeschrittenen Stadien ist das Auftreten von Erythrodermie (Rötung der gesamten Hautoberfläche) und eine Beteiligung von Lymphknoten, inneren Organen und Knochenmark möglich. Hier ist die Abgrenzung zum Sézary-Syndrom, einem seltenen, aggressiven, leukämischen CTCL, wichtig (siehe unten).

Histologie

Histologisch finden sich in Dermis und Epidermis lymphozytäre Infiltrate bestehend aus klein- bis mittelgroßen atypischen CD4+ T-Lymphozyten mit gekerbten Kernen. Epidermotropismus, also die Invasion von atypischen Lymphozyten in die Epidermis, ist ein typisches Zeichen, kann aber in fünf Prozent der Fälle fehlen. Sogenannte Pautrier'sche Mikroabszesse, intraepidermale Nester von Lymphozyten, sind hochcharakteristisch für Mykosis fungoides, aber nicht obligatorisch vorhanden. Im Tumorstadium kann es zu blastärer Transformation der Lymphozyten und zur Ausdehnung des knotigen Infiltrates bis in die Subkutis kommen.

Prognose

Die Prognose von Mykosis fungoides-Patienten ist abhängig vom Krankheitsstadium, das heißt von Typ und Ausdehnung der Hautläsionen (Patches, Plaques, Tumore) sowie vom Vorhandensein extrakutaner Beteiligung. Prinzipiell ist die Mykosis fungoides gekennzeichnet durch einen meist wenig aggressiven Verlauf mit Krankheitsstabilität oder langsamer Progression über Jahre oder Jahrzehnte. Die Lebenserwartung von Patienten mit limitiertem Patch-/Plaque-Stadium gleicht jener der Normalbevölkerung mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 97–98 Prozent. Da die Mykosis fungoides eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters ist, erreichen viele Patienten niemals das Plaque- oder Tumorstadium und sterben an anderen Ursachen ohne Bezug zur Mykosis fungoides. Zur Progression in das Tumorstadium kommt es bei 25 Prozent der Patienten. Patienten mit fortgeschrittener Mykosis fungoides im Tumorstadium oder mit Beteiligung von Lymphknoten oder inneren Organen haben einen aggressiven klinischen Verlauf mit schlechter Prognose (medianes Gesamtüberleben unter fünf Jahre). Diese Patienten versterben üblicherweise an →

Tab. 1: WHO-EORTC Klassifikation 2018

Primär kutane T-Zell Lymphome (CTCL)

Mykosis fungoides

Mykosis fungoides Varianten

- Follikulotrope MF
- Pagetoide Retikulose
- Granulomatous slack skin

Sézary-Syndrom

Adulte/s T-Zell Leukämie/Lymphom

Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen

- Primär kutanes anaplastisch großzelliges T-Zell Lymphom
- Lymphomatoide Papulose

Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell Lymphom

Extranodales NK/T-Zell Lymphom, nasal type

Chronisch aktive EBV Infektion

Primär kutanes peripheres T-Zell Lymphom, seltene Subtypen

- Primär kutanes gamma/delta T-Zell Lymphom
- Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8+ zytotoxisches T-Zell Lymphom
- Primär kutane CD4+ klein/mittelgroßzellige T-Zell lymphoproliferative Erkrankungen

Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell Lymphom

Primär kutanes peripheres T-Zell Lymphom, not otherwise specified



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

Abb. 1-3: Das klinische Bild der Mykosis fungoides ist gekennzeichnet durch Patches (1), Plaques (2) und Tumore (3).

- Systembeteiligung und Infektionen. Insgesamt sterben zirka 10-25 Prozent aller betroffenen Patienten an ihrer Erkrankung.

Varianten und Subtypen der Mykosis fungoides

Neben der klassischen Mykosis fungoides existieren zahlreiche klinische und histopathologische Varianten. Näher besprochen wird die follikulotrope Mykosis fungoides, da sie im Gegensatz zur klassischen Mykosis fungoides andere klinisch-pathologische Merkmale aufweist und in vielen Fällen einen aggressiveren klinischen Verlauf zeigt.

Bei der follikulotropen Mykosis fungoides (Abb.4) kommt es zur Invasion der Haarfollikel durch atypische Lymphozyten. Das zeigt sich klinisch als follikuläre, akneiforme Läsionen und im Falle der Degeneration der Haarfollikel als assoziierte Alopezie. Typischerweise sind vor allem Kopf- und Halsregion betroffen, der Haarverlust im Augenbrauenbereich ist hochcharakteristisch. Klinisch zeigen sich gerötete, alopezische Herde mit follikulär gebundenen Papeln. Die Prädispositionsstellen sind der Kopf- und Halsbereich. Die Prognose der follikulotropen Mykosis fungoides ist häufig schlechter als die der herkömmlichen Mykosis fungoides, vermutlich da die tief liegenden Tumorzellinfiltrate für Lokalthérapien weniger gut zugänglich sind und schlechter ansprechen. Die follikulotrope Mykosis fungoides mit flachen, wenig infiltrierte Herden und geringer Tumorzell-dichte in der Histologie hat eine ähnliche Prognose wie die klassische Mykosis fungoides.

Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom (Abb. 5) ist ein seltenes, aggressives, leukämisches CTCL, welches ausschließlich im Erwachsenenalter vorkommt. Klinisch finden sich Erythrodermie, Lymphadenopathie, palmoplantare Hyperkeratosen, diffuse Alopezie, Onychodystrophie und ein oft therapieresistenter Pruritus. Obligatorisch ist eine gleichzeitige Beteiligung des peripheren Blutes. Die histologischen Veränderungen beim Sézary-Syndrom gleichen jenen der Mykosis fungoides. Im Differentialblutbild findet man immer eine absolute und relative Lymphozytose, bedingt durch

die Ausschwemmung lymphatischer CD4+ T-Zellen (Sézary-Zellen). Zur Diagnosestellung wird definitionsgemäß eine absolute Sézary-Zellzahl von $>1000/\text{mm}^3$, eine CD4/CD8-Ratio von >10 , Verlust von T-Zell-Antigenen (vor allem CD5, CD7, CD26) der CD4+ Tumorzellen und ein molekularbiologischer Nachweis einer monoklonalen T-Zell-Population (klonales T-Zellrezeptor-Rearrangement) im peripheren Blut gefordert. Die Prognose ist mit einem medianen Überleben von zwei bis vier Jahren schlecht, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 24 Prozent.

Diagnostik und Staging

Die Diagnostik kutaner T-Zell Lymphome stellt manchmal eine Herausforderung dar, aufgrund von Überlappungen im klinischen und histologischen Erscheinungsbild mit benignen inflammatorischen Hauterkrankungen und aufgrund von Überschneidungen innerhalb der Gruppe der CTCL selbst. Anamnese, Klinik, Histologie (inklusive Immunphänotypisierung), Molekularbiologie (Klonalitätsnachweis mittels PCR der rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gene) und radiologische Untersuchungen sind entscheidend für die korrekte Diagnose und adäquate Klassifikation. Das Staging von CTCL erfolgt mittels TNM-Klassifikation, welche jedoch innerhalb der CTCL nur für die Mykosis fungoides gut etabliert und von prognostischer Relevanz ist (Tab. 2a,b).

Therapie

Für die Behandlung der Mykosis fungoides stehen uns eine große Anzahl unterschiedlicher Therapien zur Verfügung. Die Therapie wird entsprechend dem Tumorstadium ausgewählt. Das Stadium der Erkrankung, Komorbiditäten, Alter der Patienten, subjektive Symptome (vor allem Pruritus) und prognostische Faktoren (zum Beispiel follikulotrope Mykosis fungoides) fließen in die Therapieentscheidung ein.

Sowohl die Mykosis fungoides als auch das Sézary-Syndrom haben einen chronisch rezidivierenden Verlauf, die Patienten benötigen oft viele aufeinanderfolgende Therapien. Das Therapieziel mit den derzeit zur Verfügung stehenden Mitteln ist palliativ und soll, wenn möglich, langdauernde Remissionen, Vermeidung von Rezidiven, Prävention von Progression und Erhaltung der Lebensqualität berücksichtigen. Da die Mykosis fungoides meist einen langsam progredienten Verlauf zeigt, sollte primär auf aggressive, zytotoxische Therapieansätze verzichtet werden.

Therapie der Mykosis fungoides

Für die Therapie früher Stadien der Mykosis fungoides (IA-IB) eignen sich sogenannte „skin-directed therapies“, wie die Anwendung von Klasse-III- und IV-Glukokortikoiden, Bestrahlung mit Ultraviolett-B und Photochemotherapie (PUVA) oder topische Chemotherapie mit Chlormethin (seit kurzer Zeit in Europa als Gel zugelassen). Bei ausgewählten Patienten lassen sich durch Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen hohe Remis-



Abb. 4: Follikulotrope Mykosis fungoides



Abb. 5: Sézary-Syndrom

sionsraten erzielen. Einzelne Plaques und tumoröse Läsionen können mit lokaler Radiotherapie effektiv behandelt werden. Eine systemische Therapie wird ab dem Tumorstadium (IIB) empfohlen. Hierfür eignen sich Retinoide und Interferon-alpha alleine, in Kombination oder mit PUVA. Für refraktäre oder fortgeschrittene Erkrankung kommt auch Monochemotherapie mit Gemcitabin oder liposomalem Doxorubicin in Frage. Polychemotherapie (CHOP) zeigt gegenüber Monochemotherapie keine relevanten Vorteile.

Ein vielversprechendes therapeutisches Target ist CD30, das an den Tumorzellen vieler Patienten nachweisbar ist. Mit dem Immunkonjugat Brentuximab-Vedotin (ein CD30 Antikörper verbunden mit dem Zytostatikum Monomethylauristatin) können bei guter Verträglichkeit oft auch bei fortgeschrittener Erkrankung gute Erfolge erzielt werden. Vor allem bei Beteiligung des peripheren Blutes kommen Alemtuzumab (CD-52 Antikörper) oder, moderner, Mogamulizumab (ein CCR-4 Antikörper) zum Einsatz. Als einzige Option mit kurativem Ansatz gilt die allogene Stammzelltransplantation, die allerdings aufgrund der hohen prozedurbedingten Mortalität nur bei Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand und sehr schlechter Prognose in Frage kommt.

Therapie des Sézary-Syndroms

Die Erstlinientherapie des Sézary-Syndrom ist die extrakorporale Photochemotherapie (extrakorporale Behandlung einer Leukozyten-Fraktion aus dem peripheren Blut mit 8-Methoxy-psoralen und Ultraviolett-A-Strahlung) alleine oder in Kombination mit skin-directed Therapien oder systemischen Therapien wie Interferon-alpha oder Retinoiden. Weiters finden das sogenannte Winkelmann-Schema (Chlorambucil in Kombination mit Prednisolon) und niedrigdosierte Methotrexat Anwendung. Wie für die fortgeschrittene Mykosis fungoides sind Zytostatika, Alemtuzumab und allogene Stammzelltransplantation auch beim Sézary-Syndrom Therapieoptionen. Mogamulizumab zeigte bei Sézary-Syndrom besonders gutes Therapieansprechen mit besonders günstigem Nebenwirkungsprofil.

CTCL sind eine Gruppe von Non-Hodgkin-Lymphomen, die sich primär in der Haut manifestieren. Aufgrund der Seltenheit und der erforderlichen Expertise zur korrekten Diagnose, Klassifikation und stadiengerechten Therapie ist die Betreuung von Patienten mit CTCL an spezialisierten Zentren anzustreben. Diese verfügen über das Spektrum der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten und über Fallzahlen, die einen gezielten, effektiven und kosteneffizienten Einsatz neuer, teurer Therapie-modalitäten erst ermöglichen. <

*Priv. Doz. Dr. Johanna Latzka,
Prim. Univ. Prof. Dr. Franz Trautinger
Klinische Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Universitätsklinikum St. Pölten*

Tab. 2a: ISCL / EORTC Klassifikation und Stadieneinteilung der Mykosis fungoides und des Sézary-Syndroms

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Makulae, Papeln und Plaques < 10 % der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaque ± Makulae
T2	Makulae, Papeln und Plaques > 10 % der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaque ± Makulae
T3	Ein oder mehrere Tumore (1 cm)
T4	Erythrodermie (≥ 80 % Körperoberfläche)
N: Lymphknoten	
N0	Klinisch keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch keine oder vereinzelt atypische Lymphozyten, -cluster a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	Klinisch palpable Lymphknoten; histologisch Aggregate von atypischen Lymphozyten, Lymphknotenstruktur erhalten a) Klon negativ b) Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch partielle oder komplette Auflösung der Lymphknotenstruktur durch atypische Lymphozyten; Klon positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
M: Viszerale Organe	
M1	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M2	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organ-spezififizierung
B: peripheres Blut	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (<5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (>5 %) a) Klon negativ b) Klon positiv
B2	Hohe Tumorlast im Blut (≥ 1.000/ml Sézary-Zellen mit klonalem T-Zellrezeptor-Rearrangement)

Tab. 2b: Klinische Stadieneinteilung der Mykosis fungoides und des Sézary-Syndroms nach ISCL / EORTC

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA₁	1-4	0-2	0	2
IVA₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Multizentrischer Morbus Castleman

MEIST GUT BEHANDELBAR

Wichtige Fragen zur Diagnostik und Therapie des idiopathischen multizentrischen Morbus Castleman beantwortet **Priv. Doz. Dr. Wolfgang Willenbacher** von der Universitätsklinik für Innere Medizin V der Medizinischen Universität Innsbruck im Gespräch mit **Sophie Fessl**.

Was ist der Morbus Castleman? Der Morbus Castleman ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung. Wir unterscheiden verschiedene Formen, in unseren Breitengraden ist der unizentrische Morbus Castleman die häufigste. Der unizentrische Morbus Castleman wird chirurgisch behandelt, das ist im Regelfall ausreichend. Diese Erkrankung mit sowohl proliferativen als auch entzündlichen Aspekten kann aber auch in einer multizentrischen Form auftreten. Auch hier werden wieder zwei Unterformen unterschieden: Einerseits eine virusassoziierte Form des Morbus Castleman, die in erster Linie mit HHV-8 und/oder HIV assoziiert ist, andererseits die nicht-virusassoziierte Form, die als idiopathischer, multizentrischer Morbus Castleman oder iMCD bezeichnet wird.

Wie häufig ist der multizentrische Morbus Castleman? In Europa ist iMCD eine sehr seltene Erkrankung, schätzungsweise wird in Österreich pro Jahr bei 10 bis 12 Patienten ein multizentrischer Morbus Castleman diagnostiziert. In Gebieten, in denen HIV endemisch ist, ist die virusassoziierte Form des Morbus Castleman ein häufigeres Krankheitsbild. Aber iMCD ist die größere diagnostische Herausforderung.



„Im Mittelpunkt der Therapiestrategie steht heute die spezifische Blockade des IL-6-Signalwegs.“

Mit welchen Symptomen präsentieren sich Patienten mit idiopathischem, multizentrischen Morbus Castleman? Die Symptome der iMCD Patienten können sehr unterschiedlich sein. Manche Patienten haben milde Symptome mit asymptomatischer Lymphadenopathie. Aber Patienten mit iMCD können sich unter Umständen sehr dramatisch prä-

sentieren. Sie zeigen bis hin zu akut lebensbedrohliche Krankheitsbilder, mit schwerwiegender Lymphadenopathie mit systemischen Symptomen, Zytokinsturm und Multiorganversagen. Besonders dramatisch ist die Unterform des TAFRO-Subtyps. Bei dieser schweren Form mit schlechter Prognose zeigen die Patienten Thrombozytopenie, Anasarka, Fieber, retikuläre Fibrose des Knochenmarks und Organomegalie. Bei Patienten mit TAFRO-Syndrom ist der VEGF-Wert in der Regel stark erhöht, der Interleukin-6-Spiegel dagegen nur leicht erhöht. Bei nicht-TAFRO Patienten hingegen ist der IL-6-Spiegel stark erhöht, sie zeigen IL-6-assoziierte Symptome wie Hypergammaglobulinämie und Thrombozytose.

Wie wird die Diagnose iMCD gestellt? Für die Diagnose können der VEGF- und der IL-6-Spiegel sehr erhellend sein. Die Immunglobuline sollten bestimmt werden, nicht-TAFRO iMCD Patienten haben in aller Regel eine polyklone Hypergammaglobulinämie mit breitschultriger Gamma-Vergrößerung. Alle mit Inflammation assoziierten Marker sind bei iMCD Patienten erhöht, also auch die Blutsenkung und das CRP, daher sollten diese Inflammations-Marker be-

stimmt werden. Außerdem sollten die folgenden Tests durchgeführt werden: Biopsie mit Histopathologie, Zytokin-Profil, Bildgebung, Virusserologie um HIV oder HHV8 zu detektieren, Knochenmarkevaluierung, Bestimmung des Rheumafaktors und Überprüfung der Organfunktionen.

Welche Differentialdiagnosen gilt es zu beachten? Die Morphologie des iMCD ähnelt häufig anderen Veränderungen der Lymphknoten, wie sie etwa bei Autoimmunerkrankungen zu finden sind. Ein malignes Lymphom ist natürlich immer eine Differentialdiagnose, je nach anatomischer Lage und Anamnese auch eine Tuberkulose oder andere granulomatöse Erkrankungen. Die Diagnose des iMCD ist daher meist eine Ausschlussdiagnose. Die entsprechenden Lymphknoten- und Knochenmarksbiopsien sollten einem ausgewiesenen Hämato-Pathologen zugesandt werden!

Wie können Patienten mit iMCD behandelt werden? Bei Patienten mit einem unizentrischen Morbus Castleman ist die operative Entfernung des betroffenen Lymphknotens die Therapie der Wahl. Bei Patienten mit einem idiopathischen, multizentrischen Morbus Castleman reicht das als Therapie nicht aus. Früher wurde häufig Chemotherapie eingesetzt, das ist allerdings wenig effizient, dafür toxisch. Im Mittelpunkt der

Therapiestrategie steht heute die spezifische Blockade des IL-6-Signalwegs mit dem monoklonalen Antikörper Siltuximab (Evidenzlevel IA). Der alternative Anti-IL-6R-Antikörper Tocilizumab wird in den Richtlinien mit Evidenzlevel 2A beschrieben, da alle Studien mit Siltuximab durchgeführt wurden. Bei schweren Formen des iMCD werden zusätzlich zum monoklonalen Antikörper überlappend Steroide in der Erstlinientherapie eingesetzt. Bei gutem Ansprechen sollten die Steroide zügig reduziert werden. Bei leichten Formen des iMCD werden Immunmodulanzen erst in zweiter Linie eingesetzt, wenn mit dem Anti-IL-6-Antikörper kein ausreichendes Ansprechen erreicht wird.

Wie gut sprechen Patienten auf diese Behandlung an? Die meisten Patienten sprechen dramatisch schnell auf eine Therapie an. Es ist unsere Erfahrung, dass der monoklonale Antikörper – teils in Kombination mit Steroiden – eigentlich bei fast jedem Patienten exzellent wirkt. Die Antikörpertherapie ist außerdem sehr nebenwirkungsarm. Spricht ein Patient mit schwerem iMCD nicht auf den Anti-IL-6-Antikörper und Steroide an, so kann er mit einer R-CHOP-ähnlichen Chemotherapie behandelt werden. Bei leichten Formen wird frühestens in der dritten Linie eine Chemotherapie eingesetzt. Es ist wichtig, Patienten nicht mit Chemo-

therapien zu belasten, wenn sie diese nicht benötigen!

Wie lange dauert die Therapie des iMCD an? In den Leitlinien wird empfohlen, dass bei Ansprechen auf einen Anti-IL-6-Antikörper das Behandlungsintervall von drei Wochen auf sechs Wochen verlängert werden kann. Bei einem jungen Patienten haben wir nach zwei Jahren in Remission die Antikörpertherapie beendet und überwachen ihn jetzt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es zwar keine großen Studien, aber Fallberichte zeigen, dass die Wiederbehandlung bei einem Rezidiv gut wirksam ist, vor allem wenn das Rezidiv in einer therapiefreien Zeit auftritt. Bei Versagen unter Therapie muss natürlich eine Behandlungsumstellung erfolgen.

Welche neuen Entwicklungen gibt es in der Forschung zu iMCD? Die Erstlinientherapie mit Anti-IL-6-Antikörpern ist erfolgreich. Der Schwerpunkt der Forschung liegt daher im Bereich der Zweitlinientherapie des iMCD, vor allem mit Signal-Inhibitoren wie Everolimus. Bei den wenigen Patienten, die nicht gut auf die Erstlinientherapie ansprechen, geht der Trend außerdem hin zum Profilieren der Mutationen, um personalisierte Behandlungsansätze zu finden. Das Ziel ist, Chemotherapien im Behandlungsalgorithmus des iMCD vollständig durch andere Therapien zu ersetzen. ←

SELTENE ERKRANKUNGEN

frühzeitig erkennen:

www.symptomsuche.at
unterstützt Sie dabei.

Alle
Leistungen
der Datenbank
sind kosten-
frei.

Cystische Fibrose

MULTIPROFESSIONELLE BEHANDLUNG NOTWENDIG

Cystische Fibrose betrifft mehrere wesentliche Organsysteme, daher ist eine interdisziplinäre und multiprofessionelle Behandlung notwendig. Untersuchungs- und Therapiekonzepte sind bei Cystischer Fibrose zeitaufwendig, aber verbessern die prognostizierte Lebenserwartung stetig.

Dank des Neugeborenen-Screenings wird die Diagnose der Cystischen Fibrose (CF) schon in den ersten Lebenswochen gestellt. Der Schweißtest, der daraufhin im regionalen CF-Zentrum durchgeführt wird, bestätigt bei 25 Prozent der Screening-positiven Kinder die Verdachtsdiagnose. Für die Eltern beginnt damit eine Zeit der Ängste, der Überwindung, medizinische Kontrollen und Therapien zu akzeptieren, und der Notwendigkeit, intensive und zeitraubende Therapien durchzuführen. Für die Betreuer der CF ist durch jede neue Therapieeinführung ein Meilenstein in Richtung bessere Lebenserwartung und -qualität erfolgt, für die Eltern ein weiterer Punkt, den sie tagtäglich umsetzen müssen. Als Multiorganerkrankung verlangt die CF eine gute interdisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit. In jedem CF-Team arbeiten Diätologen, Physiotherapeuten, die Pflege, medizinisch-technische Bioanalytiker, Psychologen und Ärzte eng zusammen. Die Therapiekonzepte teilt man in symptomatische Therapien und kausale Therapien.

Symptomatische Therapien

Die symptomatische Therapie erfolgt organspezifisch sowohl zur Verflüssigung der Sekrete im Respirationsbereich (HNO und Lunge), im Intestinaltrakt und den Gallenwegen, als auch zur Substitution bereits irreversibler geschädigter Organe, wie der Pankreasenzymgabe bei jeder Mahlzeit, oder der Salzsubstitution aufgrund vermehrten Verlustes über den Schweiß und der Ernährungstherapie.

Die Therapien werden ab der Diagnosestellung eingeschult und durchgeführt. Um die Lunge vor Schäden zu bewahren, die durch chronische Entzündung, Fibrosierung und Keimbeseidlung entstehen, liegt besonderes Augenmerk auf der Durchführung der Inhalations- und Physiotherapie:

Ab Diagnosestellung wird mit der Physiotherapie begonnen. Diese beinhaltet Inhalationen, Atemphysiotherapie, körperliche Aktivität bzw. Sport, wenn die Patienten älter werden. Im Säuglingsalter steht das vollständige Repertoire an Therapien noch nicht zur Verfügung, da hier nur passiv gearbeitet werden kann. Die Eltern werden geschult, wie sie mit ihren Kindern (in der Regel zweimal täglich) inhalieren und Atemphysiotherapie durchführen können. Hier kann mit Feuchteinhalation und Dosieraerosolen gearbeitet werden, zum Einsatz kommen Bronchodilatoren und Mukolytika. Trockenpulverinhalationen können hier nicht angewendet werden, weil diese Geräte aktive Mitarbeit und höhere inspiratorische Flussraten benötigen. Das sind Voraussetzungen, die Säuglinge und Kleinkinder nicht erfüllen.

Mit dem Kind wächst auch die Therapie mit. So werden Masken zu Mundstücken, passives Hüpfen am Pezziball wird zu Trampolinspringen. Atemphysiotherapietechniken, wie zum Beispiel Positive Expiratory Pressure (PEP), werden präziser durch gezielte Atemvolumina oder endinspiratorische Pausen. Meist mit dem Eintritt in den Kindergarten wird der Faktor Zeit zu einem immer größeren Hindernis im Alltag. Spätestens ab diesem Zeitpunkt wird die Therapie an den Bedarf der Patienten und die zeitlichen Ressourcen bestmöglich angepasst, nach der Devise „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“.

Während im Kleinkindesalter vor allem Infektionen mit Staphylokokkus aureus und Hämophilus influenzae vorherrschend sind, steigt mit zunehmendem Alter das Risiko für Infektionen mit Feuchtkeimen oder Pilzen. Besonders typisch ist die Besiedelung mit Pseudomonas

Körperliche Aktivität ist ein wichtiger Pfeiler der Therapie.

Kausale Therapien

Die kausalen Therapien, oder Modulatoren, wirken auf zellulärer Ebene und aktivieren das CFTR-Protein. Dieses Protein ist für den Salz- und Bikarbonattransport verantwortlich und funktioniert bei den typischen Formen der CF nicht. Der Erstzulassung für Gatingmutationen im Jahr 2012 (Ivacaftor) folgten nun in rascher Folge mehrere Produkte in einer Kombination aus Korrektoren, die den Aufbau des CFTR Proteins verbessern, und Potentioren, die die Funktion verbessern. Der sogenannte „game changer“, die Kombination Tezacaftor-Elexacaftor-Ivacaftor, aktiviert das CFTR Protein auf 40 Prozent. Es wirkt für die Mutationen $\Delta F508$ homozygot und $\Delta F508$ heterozygot mit jeder anderen Mutation. Somit ist es für 85 Prozent der CF Bevölkerung geeignet. Die Kombination ist für diese Mutationen seit Mai 2021 von der EMA ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Die klinischen Vorteile sind signifikant verbesserte Gewichtszunahme, Lungenfunktionsverbesserung und Reduktion der pulmonalen Exazerbationen mit späterer Besiedelung durch Problemkeime, wie zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*. Als Betreuer sehen wir dies erfreulicherweise auch, auch die Gabe der Antibiotika vermindert sich, sowie die Notwendigkeit von stationären Aufenthalten.

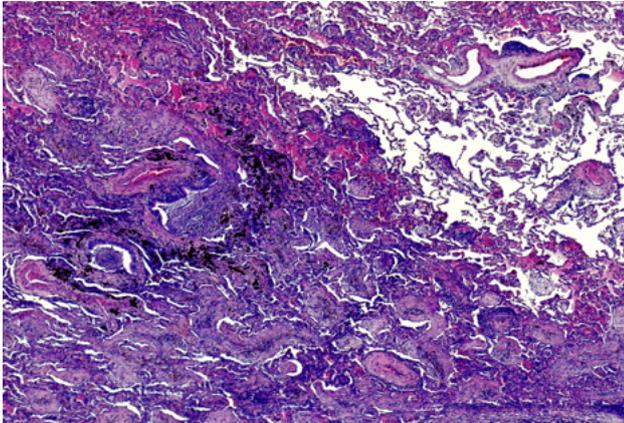
Leider gibt es Patientengruppen, die von diesen Therapiekonzepten noch nicht profitieren können. Dazu gehören CF mit anderen Mutationen (in Österreich laut Register 15 Prozent, an der Kinderklinik Wien 20 Prozent), Unverträglichkeit der Modulatoren (kommt zu zirka 10 Prozent vor) und bei Interaktion mit anderen Medikamenten. Derzeit gibt es noch keine Zulassung in der Schwangerschaft (Studien: „Mayflower study“) und es gilt natürlich die aktuelle Altersbeschränkung.

Trotz aller Mühen sehen die meisten Familien das Positive in der Umsetzung der aufwendigen Untersuchungs- und Therapiekonzepte. Die Kinder entwickeln sich gut, sind zum Großteil bezüglich Länge und Gewicht in den altersentsprechenden Perzentilen, meist sehr sportlich und die prognostizierte mediane Lebenserwartung der nach 2000 geborenen Kinder steigt mittlerweile auf zirka 55 Jahre, ohne die Effekte der Modulatoren. Dennoch gibt es immer wieder Phasen, in denen die Umsetzung der Therapien nicht so gut gelingen kann, hierfür sind neben der Kontaktaufnahme mit dem Team auch eine enge psychologische Betreuung wichtig. Dies betrifft vor allem einschneidende →

*aeruginosa, wobei bei der Erstinfektion eine relativ gute Eradikationswahrscheinlichkeit besteht. Dennoch sind laut Registerdaten in Österreich auch im Kindesalter bis zu zehn Prozent und im Erwachsenenalter bis zu 30 Prozent der Patienten chronisch mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt. Weiters kann es zur Besiedelung mit multi-resistenten Keimen kommen.*

Die Behandlung besiedelter Patienten erfolgt neben oralen und intravenösen auch mit inhalativen Antibiotika. Diese Therapien stehen als Feucht- und Trockenpulverinhalationen zur Verfügung und erfordern weitere Schulung durch die Physiotherapeuten. Inhalative Antibiotika führen zu einer weiteren Belastung der ohnehin knappen Zeitressourcen, da sie als Additiv zur bestehenden Therapie angefügt werden. Für gewöhnlich bedeutet dies, dass zusätzlich zur Inhalation von einem Bronchodilatator und einem Mukolytikum, der anschließenden Durchführung der Atemphysiotherapie, noch eine weitere Inhalation, das Antibiotikum, von bis zu 25 Minuten Dauer hinzugefügt wird. Und all dies erfolgt, bevor das Kind in die Schule oder der Erwachsene zur Arbeit geht. Trockenpulverinhalationen können hier einen großen Zeitgewinn ermöglichen, jedoch müssen sich Kinder an diese meist erst gewöhnen. Im späteren Jugend- und im Erwachsenenalter sind diese jedoch eine Möglichkeit, die Zeit der Therapie zu verkürzen.

Körperliche Aktivität ist ein wichtiger Pfeiler der Therapie zur Sekretlösung und zum Muskelaufbau. Viele Studien zeigen eine bessere Lungenfunktion und bessere Lebenserwartung bei regelmäßiger Sportausübung. Kein Kind mit CF soll vom Schulsport befreit werden.



© Science Photo Library

→ Befundverschlechterungen, wie Lungenblutungen, der Nachweis eines Problemkeimes oder Auftreten eines CF Diabetes.

Im CF Register sind bereits mehr als die Hälfte der CF Patienten im Erwachsenenalter erfasst, sie werden in Ambulanzen für Erwachsene betreut. An der Kinderklinik Wien besteht seit über 25 Jahren ein Transitionsprogramm mit der Pulmologie Klinik

Hietzing. Dabei werden die Jugendlichen ab dem 14. Lebensjahr bezüglich ihrer Selbständigkeit geschult und sie lernen ab dem 16. Lebensjahr auch die Kollegen der Erwachsenenambulanz kennen. Der tatsächliche Wechsel der Betreuung ist vom Ausbildungsstatus abhängig, so zum Beispiel bevorzugt ein Jahr nach der Matura oder dem Lehrabschluss.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die CF nach wie vor eine unheilbare Erkrankung mit hohem Therapieaufwand in allen Altersstufen. Die Therapiekonzepte ab den ersten Lebenswochen zielen auf eine Erhaltung der Struktur und Funktion der Lunge und auf eine altersentsprechende Gewichts- und Längenentwicklung ab. Die Achse Familie - CF Team wird durch die Selbsthilfeorganisationen erweitert, die durch Unterstützungen, Fortbildungen und Bewusstseinsarbeit einen enorm positiven Impact leisten. ←

Literatur bei den Verfassern

OÄ Dr. Sabine Renner; Kevin Cobb, BSc

Ambulanz für Cystische Fibrose,

Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie,

Allergologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Wien

Hereditäres Angioödem

NEUE ERKENNTNISSE UND ENTWICKLUNGEN

Das primäre Therapieziel beim hereditären Angioödem war früher die Beherrschung der Attacken und die Lebensrettung. Dank neuer Therapien ist das Ziel nun, Betroffenen eine hohe Lebensqualität zu ermöglichen.

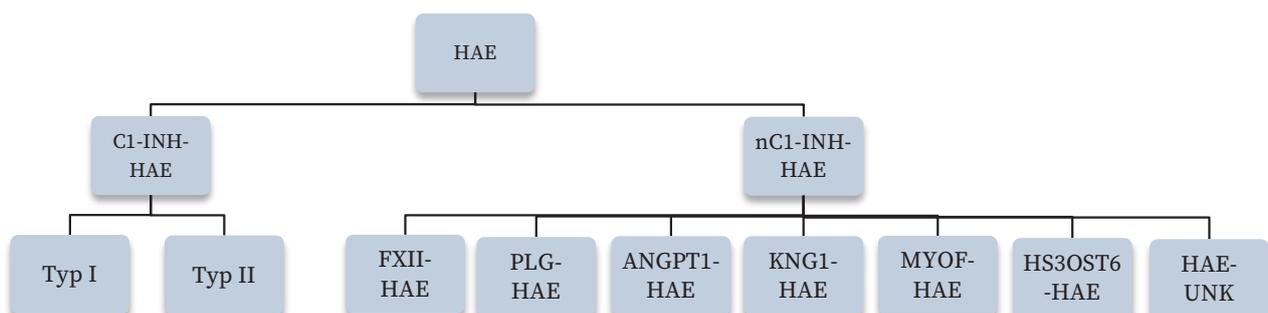
Beim Angioödem unterscheidet man heute zwischen histaminergem und Bradykinin (BK)-vermitteltem Angioödem (AE). Das histaminerge Angioödem ist meist mit Urtikaria vergesellschaftet und spricht auf eine klassische Therapie mit intravenösen Antihistaminika und Steroiden gut an. Beim hereditären Angioödem (HAE) ist die erhöhte Gefäßpermeabilität durch BK-Akkumulation mediert; die klassische Therapie ist nicht wirksam. Das HAE ist eine schwerwiegende, potenziell akut lebensbedrohliche Erkrankung bei Larynxödem.

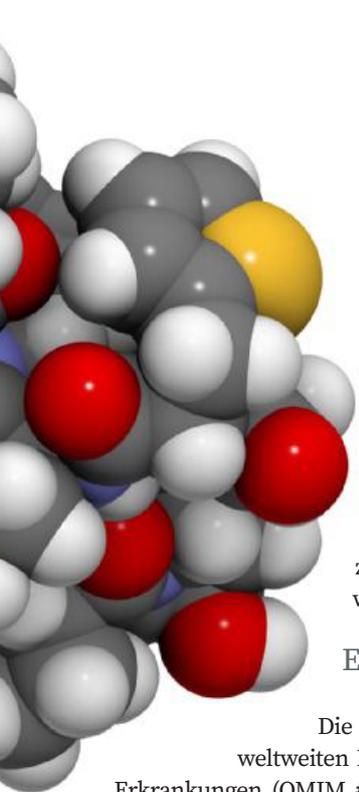
Die Erstbeschreibung der Erkrankung als eigene Entität geht auf Quincke im Jahr 1882 zurück. Erst im Jahr 1963 entdeckten Donaldson und Evans, dass dieser Erkrankung ein Mangel an C1-Esterase Inhibitor-Protein (C1-INH), einem Protease-Hemmer der Serpin-Superfamily, zugrunde liegt. Heute sind mehr als 700 verschiedene Mutationen im C1-INH Gen auf Chromosom 11q.11.2-q13 bekannt. In der Folge wurden zwischen HAE Typ I (85 Prozent) mit quantitativem C1-INH-Mangel und HAE Typ II (15 Prozent) mit Funktionsmangel unterschieden. Allerdings ist in zirka 25 Prozent der Fälle die Familienanamnese negativ, bei diesen Patienten handelt es sich um de-novo-Mutationen.

Erstmals wurde im Jahr 2000 eine HAE-Form mit normalem C1-INH-Wert und normaler Aktivität berichtet, der eine Faktor XIIIa missense Mutation zugrunde liegt. Heute kennen wir bereits fünf verschiedene FXII Mutationen, die dasselbe Krankheitsbild auslösen. Daher wird heute das hereditäre Angioödem in zwei große Gruppen eingeteilt, und zwar in jene mit C1-INH-Mangel Typ I und Typ II, HAE-C1INH, sowie in die große Gruppe der HAE mit normalen C1-INH-Werten, HAE-nC1INH. 2019 wurde über eine Kininogen1-Mutation, im November 2020 über eine Myoferlin-Gen-Mutation sowie im Januar 2021 über eine weitere Mutation im Heparansulfat-Glucosamin-Gen mit dem Phänotyp nC1-INH-HAE berichtet (Abb. 1).

Das wichtigste Definitionsmerkmal aller dieser Mutationen ist das therapieresistente Angioödem mit nC1-INH-Werten und die autosomal dominante Vererbung, bei manchen Formen mit inkompletter Penetranz und Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Hier gibt es noch eine große Gruppe von Betroffenen, die keine dieser Mutationen aufweisen, unbekannte/unklassifizierte HAE-Formen, HAE-UNK. In den nächsten Jahren müssen wir mit immer neuen Mutationen rechnen und alle Angioödem-Patienten, die auf Cortison iv nicht ansprechen, in Richtung HAE abklären.

Abb. 1: Überblick über die bisher bekannten HAE-Formen





Differentialdiagnostisch soll weiterhin an ein erworbenes ACE-induziertes Angioödem (nC1INH-Werte) sowie, bei älteren Personen, an ein erworbenes Angioödem mit reduzierten C1-INH- und C4-Werten bei zugrunde liegendem Malignom gedacht werden.

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, allerdings handelt es sich bei zirka 25 Prozent der Fälle um eine de-novo-Mutation mit negativer Familienanamnese. 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 zirka 150 diagnostizierte Fälle bekannt.

In Bezug auf die HAE-Formen mit nC1-INH wurden seit 2000 weltweit insgesamt 602 Patienten aus 220 Familien identifiziert. In Bezug auf FXII Mutationen sind es 446 Betroffene aus 185 Familien mit einer Geschlechterverteilung von zirka 1:10 Mann zu Frau. Im Falle von Plasminogen-Mutationen wurden bisher 146 Patienten aus 33 Familien mit einer Mann-Frau-Ratio von 1:3 diagnostiziert. Allerdings ist eine Zunahme der Betroffenen in den jeweiligen Subtypen in den nächsten Jahren zu erwarten, dennoch bleiben alle Formen des HAE seltene Krankheiten.

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 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-Bildung. Die meisten Mutationen bei nC1INH-HAE Formen führen über ähnliche Mechanismen zur Bradykinin-Akkumulation. Bradykinin ist ein höchst vasoaktives Molekül, das durch seine Bindung an den Bradykinin2-Rezeptor an Endothelzellen zu Vasodilatation und erhöhter Gefäß-Permeabilität und somit zu Ödemen führt.

Klinik

Die klinische Folge dieser lokalen Bradykinin-Erhöhung sind massive schmerzhaft Schwellungen, die an allen Körperteilen auftreten können. Sie betreffen neben Haut- und 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 eine bis mehrere unnötige Operationen wegen akutem Abdomen hinter sich.

Die Ödeme betreffen bei C1INH-HAE am häufigsten die oberen Extremitäten, gefolgt von unteren Extremitäten, Gesicht, Genitale, Rumpf und Hals, typischerweise an einer Stelle beginnend und sich ausbreitend. Gefürchtet sind Schwellungen im Gesicht, Hals- und Zungenbereich, da es hier oft im Verlauf zu Larynx-schwellungen 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 marginatum, nicht zu verwechseln mit anderen Exanthenen oder Urtikaria. Weitere Prodromie-Zeichen ein bis zwei Tage zuvor sind Müdigkeit, Cephalaea, 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.

Die bisher beschriebene Klinik bezieht sich primär auf C1INH-HAE. Die klinischen sowie sonstigen Besonderheiten der nC1INH-HAE Typen sind, soweit bekannt, in Tab. 1 angeführt.

Triggerfaktoren

Die häufigsten Triggerfaktoren des C1INH-HAE 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. Die häufigsten Triggerfaktoren der nC1INH-HAE-Typen variieren etwas von denen des klassischen C1INH-HAE, siehe Tab 1.

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 (85 Prozent). Wenn der C1-INH-Wert im Normbereich oder erhöht ist, jedoch die Aktivität zusammen mit C4 vermindert, handelt es sich um einen HAE-Typ II (15 Prozent). Bei Auftreten jenseits des 40. Lebensjahres kann ein erworbenes Angioödem vorliegen. In diesen Fällen ist eine →

Hereditäres Angioödem

Tab. 1: Überblick über die Besonderheiten der einzelnen bekannten HAE-Formen.

	Vererbung, Manifestationsalter	Prodromie	Klinik - Schwellungen an	Verhältnis M vs. F	Trigger
<i>C1-INH-HAE Typ I und II</i>	aut. dominant meist 5.-12. Lebensjahr	EM, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Cepha- lea, lokale Schmer- zen vor Ödemen	Extremitäten, Gesicht, Abdomen, Larynx, Genitale	1:1	Infektionen, Traumata, schwe- res Tragen, Alkohol, ACE- Hemmer, Östrogene, Stress, medizinische Eingriffe
<i>nC1-INH FXII-HAE</i>	aut. dominant mit inkomp. Penetranz ab dem 20. Lebensjahr	Müdigkeit, Unwohl- sein, Tachykardie, keine EM	Gesicht, Zunge, Larynx, Abdomen, Haut, Einblu- tung in Ödemen	1:10	Östrogene, Schwangerschaft, Menses, ACE-Hemmer
<i>nC1-INH PLG-HAE</i>	aut. dom. in jedem Alter	nb	Zunge, Heiserkeit, La- rynx, Atemnot, Lippe,	1:3	Östrogene, Schwangerschaft
<i>nC1-INH ANGPT1</i>	2. Lebenshälfte	keine	Gesicht, Lippen, MSH, Abdomen, während Attacken Nagelfalz-Kapil- larektasie	nur F	nb
<i>nC1-INH KNG1-HAE</i>	aut. dominant	nb	Gesicht, Zunge, Hand, Fuß, Abdomen	1:5	Druck, Östrogene, Schwangerschaft
<i>nC1-INH MYOF-HAE</i>	aut. dominant mit in- kompletter Penetranz	nb	Gesicht, Zunge, während Attacken Nagelfalz-Kapil- larektasie	nur F	Östrogene, Schwangerschaft
<i>nC1-INH HS3OST6-HA</i>	aut. dominant	nb	Gesicht, Abdomen, Larynx, Extremitäten	nur F	

M=Männer, F=Frauen, EM=Erythema marginatum, nb= nicht bekannt/nicht berichtet

→ Durchuntersuchung in Richtung Tumorerkrankung erforderlich. Die alleinige Bestimmung von C4 ist auch nicht geeignet, da es auch bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Kreis erniedrigt sein kann. Die verschiedenen Subtypen mit nC1INH können zurzeit nur durch molekulargenetische Diagnostik oder als Ausschluss-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. Die nachfolgend angeführten Medikamente sind in erster Linie bei C1INH-HAE Patienten untersucht worden, einige davon wurden jedoch auch bei nC1INH-HAE-Formen individuell angewandt und waren effektiv. Auch Tranexaminsäure, die bei C1INH-HAE ineffektiv war, wurde bei diesen Patienten erfolgreich eingesetzt.

Für die akute Attacken-Behandlung des C1INH-HAE gibt es drei verschiedene intravenöse C1-Esterase Inhibitoren am ös-

terreichischen Markt, zwei aus gepooltem humanem Plasma gewonnene und ein rekombinant hergestellter. Daneben gibt es in Österreich ein subkutan applizierbares Präparat, den Bradykinin-R2-Antagonist Icatibant, für akute Attacken. Zur perioperativen Prophylaxe sind die beiden iv C1-Inhibitoren aus gepooltem Plasma zugelassen, wobei nur eines auch eine Zulassung für Langzeitprophylaxe hat. Im April 2018 wurde ein C1-Esterase-Inhibitor aus gepooltem humanem Plasma zur subkutanen Prophylaxe mit sehr guter Wirksamkeit zugelassen. 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.

Eine weitere Errungenschaft stellt die orale Prophylaxe von HAE-Attacken dar. Im Juli 2021 wird ein solches Prophylaxe-Präparat, Berotralstat, nach FDA und EMA-Zulassung auch in Österreich auf den Markt kommen. <

Literatur bei der Verfasserin

Ao. Univ. Prof. Dr. Tamar Kinacıyan,
Allergieambulanz und Pädiatrische Dermatologie,
HAE-Sprechstunde 0664/994 43 411,
Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien

Systemische juvenile idiopathische Arthritis

GUTES ANSPRECHEN AUF BIOLOGIKA

In der Therapie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis konnten Zytokinhemmer in den letzten Jahren erfolgreich die Gabe von hohen Dosen Corticosteroiden und Zytostatika ersetzen. Heute ist die systemische juvenile idiopathische Arthritis jene Unterform der JIA, die am raschesten eine Remission erreicht.

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (soJIA) wird von den anderen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) abgegrenzt. Eines von 1.000 Kindern unter 16 Jahren erkrankt in unseren Breiten an einer JIA, davon fünf bis zehn Prozent an einer soJIA. Es überwiegen klinische Zeichen einer systemischen Entzündung wie Fieber, Ausschlag und Serositis. Oft liegt eine Gelenkbeteiligung bereits bei Diagnose vor oder wird augenfällig, wenn Corticosteroide unter eine individuell unterschiedliche Dosis der Corticosteroide reduziert wurden. Lymphadenopathie und eine Vergrößerung von Leber und Milz können vorliegen. Ebenso sieht man häufig eine Thrombozytose, auch Veränderungen an den Koronararterien wurden nachgewiesen. Die Gelenkbeteiligung ist allerdings nicht obligat. Lag sie vor, dann war früher die Gelenkprognose pro futuro die schlechteste aller JIA-Entitäten und am häufigsten verbunden mit dem Einsatz von Gelenkprothesen. Hier sind ungenügendes Therapieansprechen und Cortisonschäden verantwortlich für die Gelenkschädigung.

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). Risikobereiche befinden sich am MHC-Ort auf dem Chromosom 6 und am kurzen Arm des Chromosom 1. Genomische Untersu-

chungen zeigen deutliche Unterschiede zu den anderen Formen der JIA. Die soJIA wird als ein autoinflammatorisches Syndrom bezeichnet, da Fehler im angeborenen Immunsystem auslösend für diese Erkrankung sind. Autoreaktive T-Zellen und Autoantikörper spielen keine Rolle. Rheumafaktoren fehlen, ebenso wie starke MHC Klasse II-Assoziationen. Im Schub kommt es zu einer massiven Aktivierung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Eine Hautbiopsie eines betroffenen Areals zeigt neutrophile Granulozyten und Monozyten um die Hautgefäße und weist die Expression myeloider Aktivierungsproteine nach.

Therapie

Es gibt drei klinische Verlaufsformen: einen monophasischen, einen polyzyklischen und einen →

WIR GEBEN KINDERN WIEDER EIN ZUHAUSE



SPENDEN UNTER
WWW.PROJUVENTUTE.AT
SPENDENKONTO: IBAN:
AT61 2040 4000 4040 4600



Systemische juvenile idiopathische Arthritis

- langdauernden chronischen Verlauf. Lange bestand die Initialtherapie aus hohen täglichen Corticosteroiddosen. Als Basistherapie wurde Methotrexat einmal wöchentlich niedrig dosiert verabreicht. Dieses ist bei der soJIA jedoch bei weitem weniger wirksam als bei den anderen Subtypen der JIA. Methotrexat wurde verschiedentlich kombiniert mit anderen oral einzunehmenden Immunsuppressiva. Bei schweren Formen wurde Cyclophosphamid verabreicht, auch eine Stammzelltransplantation wurde eingesetzt.

Studien zeigen, dass mononukleäre Zellen von Patienten mit soJIA hohe Mengen an Zytokinen freisetzen. Auch das Serum aktiver soJIA Patienten stimuliert mononukleäre Zellen gesunder Menschen deutlich. Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin 6 (IL-6) wurden als die Schlüsselzytokine der systemischen Entzündung identifiziert und Medikamente, die deren Freisetzung blockierten, zeigten raschen Wirkungseintritt. Dies konnte sowohl bei soJIA Patienten als auch bei der Erwachsenenform, dem Morbus Still, beobachtet werden.

Als Verlaufsp Parameter der entzündlichen Erkrankung dienen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (SKG), C-reaktives Protein, Neutrophilenzahl, Interleukin-6 und Serumamyloid A. Diese sind rasch bestimmbar. Im Plasma oder in der Synovialflüssigkeit finden sich deutlich erhöhte Werte an IL-18, dieses Interleukin aktiviert NK-Zellen. IL-18-Werte von > 1000 pg/ml sprechen für eine soJIA. Früher erlitten mehrere Patienten mit soJIA als Erkrankungsfolge eine Organamyloidose. 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 lebensbedrohliche Komplikation der JIA, insbesondere aber der soJIA, ist das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS). Bei MAS finden sich CD163 positive hämophagozytierende Makrophagen im Knochenmark. Diese finden sich auch bei soJIA-Patienten nicht selten, diese Patienten müssen jedoch nicht unbedingt klinisch ein MAS entwickeln. Ein MAS kann bereits bei Beginn der soJIA vorliegen. Hier sind hohe Ferritinwerte die Regel, oft bestehen eine Zytopenie, eine Erhöhung der Leberwerte und der Triglyceride und ein vermindertes Fibrinogen. Eine schwere Koagulopathie oder eine zentralnervöse Dysfunktion können vorliegen. IL-18-Werte von > 52.000 pg/ml sprechen für die Entwicklung eines MAS. Die Therapie bestand früher aus Cortison-Stoßtherapie, hochdosierten Immunglobulinen, dem Zytostatikum Etoposid und einer immunsuppressiven Therapie mit täglichen oralen Corticosteroiden und Cyclosporin A.

Beide Erkrankungen, die soJIA und das MAS, können heute bereits ab Diagnose mit IL-1-Blockade allein oder in Kombination mit Corticosteroiden behandelt werden. Es stehen der Interleukin-1 Rezeptorantagonist Anakinra und der IL-1 β Antikörper Canakinumab zur Verfügung. Die soJIA kann bereits zu Beginn auch mit dem IL-6 Rezeptorantikörper Tocilizumab behandelt werden.

Es gibt Patienten, die eher auf IL-1-Blockade ansprechen und Patienten, die mit IL-6-Blockade gut therapiert sind. Das Ansprechen auf Zytokinhemmer kann permanent sein oder aber im Verlauf schwächer werden.

Im letzteren Fall ist eine Dosiserhöhung oder Intervallverkürzung möglich. Bei weiter unzureichendem Ansprechen wird die Therapie auf die Blockade des jeweils anderen Zytokins umgestellt. Selten wird der CTLA-4 IgG Abatacept eingesetzt, der die T-Zellaktivierung reduziert.

Im Gegensatz zu allen anderen JIA-Formen spricht die soJIA nur sehr unzureichend auf TNF-Blockade an. Sind nur noch Gelenke entzündlich verändert, die systemische Entzündung jedoch abgeklungen, kann die TNF-Blockade aber mit Erfolg verabreicht werden. Diese chronisch verlaufende Gelenkerkrankung kann auch auf Abatacept ansprechen.

Die beste Anfangstherapie ist derzeit noch nicht identifiziert. Es kann mit Corticosteroiden +/- Methotrexat begonnen werden, letzteres ist allerdings ungenügend für die Therapie der systemischen Inflammation. Diese Therapie kann rasch erweitert werden um eine Hemmung von IL-1 oder IL-6. Das Ziel ist das möglichst rasche Sistieren der systemischen Entzündung, das möglichst rasche Ausschleichen von Corticosteroiden und das möglichst rasche Erreichen einer kompletten Remission. Es spricht aber auch nichts gegen eine initiale Zytokinhemmung und, bei inadäquatem Ansprechen, späterem zusätzlichem Einsatz von Corticosteroiden. Es besteht die Hoffnung, dass ein früheres Errei-

chen einer Remission die Zahl der späteren Gelenkschäden auch deutlich reduzieren kann.

Rasche Remission

Heute ist die soJIA jene Unterform der JIA, die am raschesten eine Remission erreicht. So zeigten Studien, dass die soJIA im Vergleich zu den anderen Unterformen der JIA am schnellsten eine Krankheitsinaktivität erreicht. In einer Studie erreichten 88 Prozent der untersuchten soJIA-Patienten eine Krankheitsinaktivität nach median 7 Monaten (4,0-10,0) nach Beginn der Symptome und nach median 5,1 Monaten (3-9) nach Diagnose der Erkrankung. Die soJIA war auch die Unterform der JIA mit dem häufigsten Einsatz von Biologika. In derselben Studie wurden Biologika bei 64 Prozent der soJIA-Patienten nach sechs Monaten verabreicht, bei 66,7 Prozent nach zwölf Monaten.

Das Ziel der Therapie der soJIA ist ein vollkommenes Sistieren der Entzündung ohne weiteren Corticosteroidbedarf etwa ein halbes Jahr nach Diagnose. SKG, C-reaktives Protein, Serumamyloid A, IL-6 und Calprotectin im Serum sind adäquate Parameter für klinische Aktivität und für eine noch subklinisch bestehende oder nicht mehr bestehende Entzündungsaktivität. Sie dienen der Steuerung der Therapie und können beim Absetzen der Therapie hilfreich sein.

Auch Perikardergüsse sprechen auf IL-1-Hemmung meist rasch an. Eine zunehmend beschriebene Komplikation der soJIA ist eine Beteiligung der Koronararterien. In diesen Fällen wird niedrig dosiertes Acetylsalicylat täglich verabreicht; begleitet von Herzultraschalluntersuchungen. Bei diesen Patienten kann später ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko bestehen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die letzten Jahre sowohl bei der soJIA als auch beim MAS den Ersatz von hohen Dosen Corticosteroiden und von Zytostatika durch die Gabe von Zytokinhemmern. Die Rate an Spätamyloidosen bei soJIA ist beeindruckend gesunken. Serumamyloid A ist hier ein guter Verlaufsparemeter. In Zukunft ist für viele Patienten mit MAS eine deutliche Reduktion der Anwendung von Zytostatikatherapien zu erwarten. ←

Literatur beim Verfasser

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

Ziel ist das möglichst rasche Sistieren der systemischen Entzündung.