

S

Spezial

Österreichische
Ärztezeitung

RARE
DISEASES

Akromegalie

Akromegalie, ein seltener Wachstumshormonüberschuss, wird meist erst Jahre nach Einsetzen der ersten Symptome diagnostiziert. Zum überwiegenden Teil liegt ein Hypophysenadenom einer Akromegalie zugrunde. *Seite 20*

Inhalt

Myasthenia gravis

Obwohl die Myasthenia gravis dank moderner Immuntherapien meist nicht mehr tödlich verläuft, ist die Lebensqualität vieler Patienten weiterhin eingeschränkt. Neue Biologika könnten auch bisher therapieresistenten Patienten helfen. *Seite 6*

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase ist ein Oberbegriff für genetische, klinisch variable Formen der Cholestase. Typisch ist das Auftreten von Symptomen im Säuglings- und Kleinkindalter. *Seite 23*

Editorial Dr. Erwin Rebhandl	5	Hereditäres Angioödem	32
Myasthenia gravis	6	Interview Univ. Prof. Dr. Werner Aberer	
Diagnose und Therapie		Fakten: Polycythaemia vera	34
Seltene Lungenerkrankungen und COVID-19	10	Mycosis fungoides	36
Angeborene Stoffwechselstörungen	14	Interview Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Constanze Jonak	
Wann daran denken?		Hämophilie und von Willebrand Syndrom	40
Akromegalie	20	Update 2022	
Interview Univ. Prof. Dr. Susanne Kaser		Kleinwuchs	45
Progressive familiäre intrahepatische Cholestase	23	in der kinderendokrinologischen Spezialambulanz	
Update und Überblick			

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 32.250 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe // Wissenschaftliche Leitung:** Dr. Erwin Rebhandl // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Key Account:** Andrei Neuwirth // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Nicole Neiger // **Nachdruck und Wiedergabe,** auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Science Photo Library/Russell Kightley; Foto Editorial: OBGAM – OÖe. Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin // **Mit freundlicher Unterstützung von:** Albireo, AM Plus, AOP Orphan, Böhlinger Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Janssen, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Vertex. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 49 bis 51 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich, die Meinung des Autors/der Autoren muss nicht der Meinung der Projektleitung oder des Verlagshauses der Ärzte als Verleger entsprechen. 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!

Seit mehr als zwei Jahren hat uns die COVID-19-Pandemie fest im Griff und stellt unser Gesundheitssystem vor besondere Herausforderungen. Vor allem Menschen mit seltenen Erkrankungen hat es besonders hart getroffen, denn die Unsicherheit und Isolation führte zu weniger Arztbesuchen und teilweise vernachlässigter Therapie.

Daher freut es mich umso mehr, dass die Österreichische Ärztezeitung auch heuer wieder eine Spezialausgabe zu Seltene Erkrankungen herausgibt. Als Allgemeinmediziner und Präsident des Vereins AM Plus - Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit liegt mir die Auseinandersetzung mit dieser Thematik besonders am Herzen.

Die größte Herausforderung rund um Seltene Erkrankungen ist bekannt: eine oft viel zu späte Diagnose führt zu einem zeitverzögerten Therapiestart und geht mit einer großen Belastung für die Betroffenen einher. Um eine seltene Erkrankung handelt es sich dann, wenn nur fünf von 10.000 Personen darunter leiden. Bis zu 8.000 Krankheitsbilder sind momentan bekannt. Aufgrund dieser hohen Anzahl an verschiedensten seltenen Erkrankungsbildern gibt es insgesamt doch eine große Anzahl an Betroffenen, in Österreich rund 400.000. Diese sind jedoch auf Grund ihrer geringen Häufigkeit im Einzelfall oft schwer richtig zu diagnostizieren. Für Patienten bedeutet dieser Umstand meist einen beschwerlichen, mühsamen und mitunter langen Irrweg durch das Gesundheitssystem bis die richtige Diagnose gestellt wird. Die Betroffenen haben nicht klar zuordenbare Symptome - diese Unsicherheit und Ratlosigkeit belastet die Psyche. Zudem bedeutet ein langer Weg zur Diagnose natürlich auch, dass eine mögliche Therapie erst sehr viel später begonnen werden kann.



Online gibt es bereits unterstützende Tools, die vor allem Allgemeinmediziner, Internisten und Pädiater bei der Diagnosestellung unterstützen sollen. Unter anderen gilt die Datenbank www.symptom-suche.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 Expertinnen und 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 Hämophilie, die Progressive familiäre intrahepatische Cholestase, die Myasthenia gravis sowie das Hereditäre Angioödem 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, Hausarztmedizin plus – Gesundheitszentrum Haslach/Mühl,
Univ. Lektor für Allgemeinmedizin, Institut für AM an der med. Fakultät der JKU Linz, Präsident von AM Plus

Myasthenia gravis

DIAGNOSE UND THERAPIE

Obwohl die Myasthenia gravis dank moderner Immuntherapien meist nicht mehr tödlich verläuft, ist die Lebensqualität vieler Patienten weiterhin eingeschränkt. Neue Biologika könnten auch bisher therapieresistenten Patienten helfen.

Die Myasthenia gravis (MG) ist nicht nur der Prototyp einer Antikörper-vermittelten Immunerkrankung, sondern auch die wichtigste Störung der neuromuskulären Übertragung. Aufgrund der zuletzt ständig steigenden Prävalenz auf über 20 pro 100.000 Einwohnern mit geschätzten 2000 Patienten in Österreich, zählt die Erkrankung zu den häufigen „Rare Diseases“. Die Myasthenie, die übersetzt „schwere Muskelschwäche“ bedeutet, wurde noch bis in die 60iger Jahre des letzten Jahrhunderts als kaum beeinflussbare und bei Krisen tödlich verlaufende Erkrankung gefürchtet. Mit der schrittweisen Einführung moderner Immuntherapien ist die Mortalität heute nicht mehr nennenswert erhöht, womit die Erkrankung viel von ihrem einstigen Schrecken verloren hat. Doch trotz aller Fortschritte müssen viele Pa-

tienten mit unzureichendem Ansprechen auf die verfügbaren Therapien immer noch relevante Einschränkungen ihrer Lebensqualität hinnehmen. Mit der jüngsten Entwicklung neuer, gezielter Biologika für die Myasthenia gravis besteht aber nun die berechtigte Hoffnung auch bislang therapieresistenten Patienten helfen zu können.

Ätiologie

Ätiologisch liegt der MG immer eine Störung der Immuntoleranz zugrunde, wodurch es zur Bildung von Autoantikörpern gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) oder andere Proteine der neuromuskulären Endplatte kommt. Der zentrale Ort des

immunologischen Geschehens ist aber meist der Thymus, der eine begleitende Pathologie in Form einer follikulären Thymitis oder eines Thymoms aufweisen kann. Das klinische Leitsymptom der belastungsabhängigen abnormen Erschöpfbarkeit der Muskulatur, erklärt sich voll und ganz durch die Antikörper-vermittelte funktionelle Beeinträchtigung der Acetylcholinrezeptoren an der Endplatte. Solange Acetylcholin am Anfang einer Muskelaktivität noch im Übermaß aus den Nervenendigungen ausgeschüttet wird, kann der Mangel an verfügbaren Rezeptoren überwunden werden, gehen diese Speicher aber nach kurzer Belastung zur Neige, ist eine ausreichende Muskelkontraktion nicht mehr gewährleistet.

Dank einer international sehr aktiven Forschergemeinschaft konnten in den letzten Jahrzehnen Durchbrüche in unserem Verständnis der Erkrankung erzielt werden.

Eine wesentliche Erkenntnis ist die ätiologische Heterogenität der Myasthenie, die heute in zumindest fünf unterschiedliche Subgruppen unterteilt wird, die sich hinsichtlich ihrer klinischen Merkmale und ihres Therapiebedarfes unterscheiden. Neben der klassischen AChR-Antikörper (AChR-Ak) positiven, im frühen Erwachsenenalter beginnenden, „Early-Onset-MG“ (EOMG), wird die Late-Onset-MG (LOMG), die Thymom-assoziierte MG, die MuSK-Antikörper positive MG und die seronegative MG differenziert.

Klinik und Diagnostik

Das klinische Bild der MG ist, wie bereits erwähnt, durch eine belastungsabhängige Schwäche der betroffenen Muskulatur gekennzeichnet. Etwa 20 bis 30 Prozent aller Patienten leiden ausschließlich unter okulären Beschwerden (Ptose und Doppelbilder). Bei den übrigen Patienten breitet sich die Schwäche entweder nach einer initialen okulären Phase oder gleich von Anfang an auf andere Muskelgruppen aus, man spricht von einer Generalisierung. Die Patienten können variabel eine faciale Schwäche, bulbäre Symptome (Dysarthrie, Schluck- und Kauschwierigkeiten), eine Extremitätenschwäche, eine Kopfhalteschwäche oder gar eine Atemnot entwickeln. 12 Prozent aller generalisierten Patienten erleiden im Verlauf der Erkrankung eine myasthene Krise, die lebensbedrohend werden kann und unter Umständen einer intensivmedizinischen Betreuung bedarf. Neben den täglichen, belastungsabhängigen Schwankungen im Ausmaß der Muskelschwäche gelten Fluktuationen im Schweregrad über die Jahre als typisch, wobei neben spontanen Verschlechterungen, Infekte, Therapieänderungen oder

gewisse Medikamente als Auslöser in Frage kommen. Die Erkrankung präsentiert sich in der Regel so charakteristisch, dass die Diagnose in den meisten Fällen schon alleine aufgrund der Symptomatik gestellt werden kann. In diagnostisch unklaren Fällen kann eine repetitive Nervenstimulation oder das Ansprechen auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren (z.B. Pyridostigmin oder Edrophonium) als unterstützender Zusatzbefund hilfreich sein. Bei allen Patienten muss eine Bildgebung des Mediastinums (CT oder MRT) zum Ausschluss eines Thymoms erfolgen.

Die Myasthenie wird heute in zumindest fünf Subgruppen unterteilt, die sich hinsichtlich ihrer klinischen Merkmale und ihres Therapiebedarfes unterscheiden.

Die Antikörperdiagnostik ist vor allem zur Differenzierung der Subtypen entscheidend. In 85 Prozent der generalisierten Patienten können Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR-Ak) nachgewiesen werden. Bei negativen Befunden sollten im zweiten Schritt Antikörper gegen die Endplattenproteine MuSK und LRP4 sowie gegen präsynaptische Calciumkanäle gesucht werden. Manchmal lassen sich Myasthenie-Antikörper nur in sensitiveren zellbasierten Immunassays nachweisen. Bei zehn Prozent der Patienten gelingt kein Antikörpernachweis (seronegative MG).

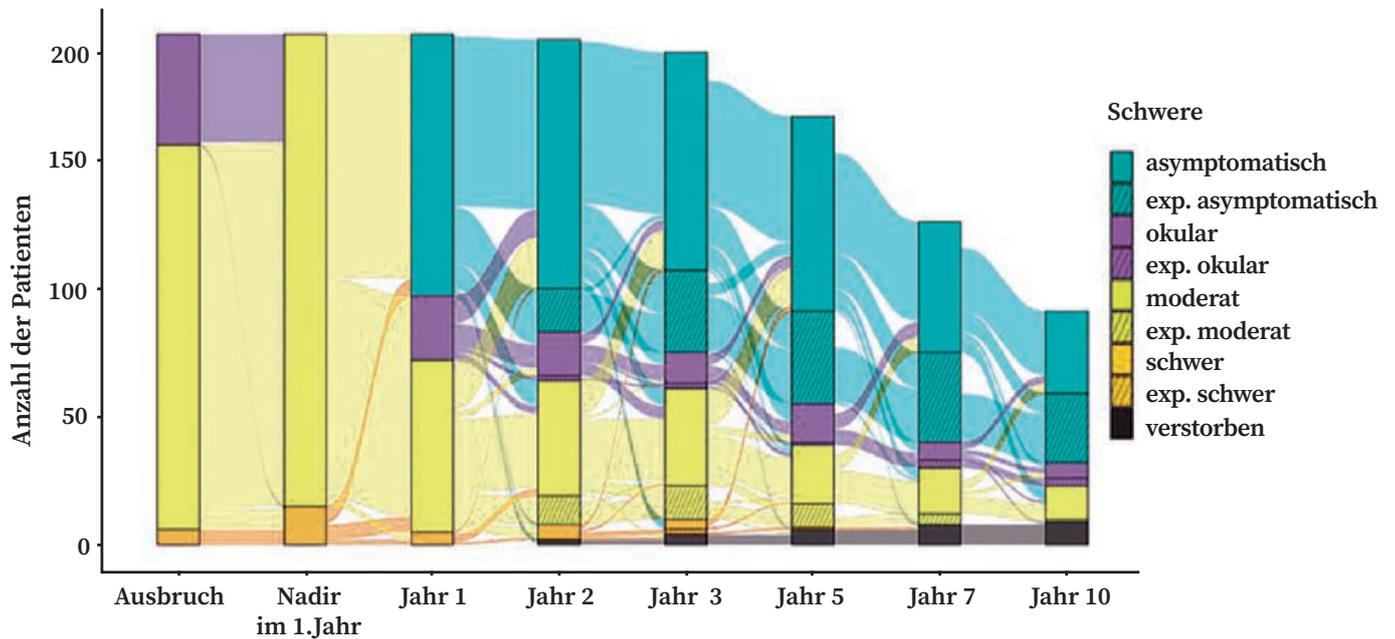
Als mögliche Differentialdiagnosen kommen neben dem wesentlich seltenerem Lambert Eaton Myasthenie-Syndrom auch genetische Myasthenie-Syndrome und andere Myopathien, Mitochondriopathien, das Chronic Fatigue Syndrom und letztlich auch dissoziative Störungen in Frage.

Basistherapie

Initial kann bei milden Beschwerden eine rein symptomatische Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren durchgeführt werden (meist orales Pyridostigmin). Für den Großteil der Patienten ist diese Maßnahme alleine nicht ausreichend, sodass eine zusätzliche Immunsuppression notwendig wird.

Glukokortikosteroide (GKS) stellen nach wie vor die wichtigste Säule in der anfänglichen Immunsuppression dar, da sie im Vergleich zu den anderen oralen immunsuppressiven Alternativen rasch wirken (innerhalb weniger Tage bis Wochen) und mit einer sehr hohen Ansprechrate (ca. 80 Prozent) gerechnet werden kann. Ein Nachteil der GKS ist die Möglichkeit einer vorübergehenden Verschlechterung der Klinik bei hohen Anfangsdosen, weswegen oft einschleichend aufdosiert wird. Bei schwerwiegenden Symptomen bzw. einer myasthenen Krise wird zur initialen Stabilisierung meist eine Behandlung mit in- →

Abb. 1: Krankheitsschwere von 200 Patienten über 10 Jahre. nach: Tomschik et al. Neurology Sep 2020, 95 (10) e1426-e1436



travenösen Immunglobulinen oder eine Plasmapherese vorgezogen. Aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung benötigen viele Patienten eine monate- bis jahrelange Fortführung der GKS Therapie, die aber wegen der zahlreichen Steroidnebenwirkungen auf niedrigst-dosiertem Niveau durchgeführt werden sollte.

Alternativ sollte daher früh an steroidsparende, besser verträglichere Immunsuppressiva gedacht werden. Als Mittel der ersten Wahl hat sich Azathioprin etabliert, dessen Wirksamkeit mit Klasse I Evidenz belegt ist. Mit der maximalen Wirkung ist allerdings erst nach zwölf bis 18 Monaten zu rechnen. Als orale Mittel zweiter Wahl werden, trotz insuffizienter Studienlage, unter anderem Mycophenolatmofetil, Methotrexat und Tacrolimus eingesetzt. Manche Patienten können nur mit zusätzlicher wiederholter Verabreichung von Immunglobulinen (intravenös oder subkutan) oder regelmäßigen Immunapheresen dauerhaft stabilisiert werden.

Thymektomie

Bei der Thymom-assoziierten MG ist eine Thymektomie offensichtlich indiziert. Aufgrund theoretischer Überlegungen

und der empirisch-klinischen Erfahrung wurde in vielen Zentren die Thymektomie auch schon lange bei der nicht Thymom assoziierten „Early-Onset“-MG praktiziert. Die Evidenz für die klare Überlegenheit der Entfernung des Thymus auf den langfristigen klinischen Verlauf konnte allerdings erst 2016 mit dem Abschluss des internationalen, randomisierten MGTX-Trials erbracht werden. Dank dieser über zehn Jahre laufenden Studie, die zurecht als Meilenstein der MG-Forschung gilt, ist die frühe Thymektomie seither in allen Leitlinien zur zusätzlichen Behandlung bei AChR-Ak positiver generalisierter MG fest verankert, wobei über das sinnvolle Höchstalter (in der Studie 65. Lebensjahr) noch kontrovers diskutiert wird.

Therapieresistenz und neue Biologika

Etwa zehn bis 15 Prozent aller Patienten mit Myasthenia gravis sprechen nicht ausreichend auf die erwähnten Behandlungsmaßnahmen an und gelten damit als therapieresistent. Andere Patienten erleiden intolerable Nebenwirkungen oder haben Kontraindikationen gegen bestehende Behandlungsoptionen. Ein Hauptziel der aktuellen Myasthenia gravis-Forschung ist es daher, effektivere und besser verträglichere

Therapien zu entwickeln. In dieser Hinsicht konnten in den letzten Jahren tatsächlich große Fortschritte erzielt werden. Rituximab ist ein gegen das B-Zell-Epitop CD20 gerichteter Antikörper, der nach intravenöser Gabe rasch zur Depletion von B-Zellen führt. Die Substanz, ursprünglich aus der Onkologie kommend, wird seit einigen Jahren aufgrund der klinischen Erfahrung in der Behandlung der Myasthenia gravis breit eingesetzt, auch wenn noch keine randomisierte Evidenz vorliegt. Die klinische Wirkung bei der MuSK-Ak positiven Subform ist klinisch so überzeugend, dass die Substanz in dieser Indikation allgemein als Mittel der ersten Wahl gilt. Bei therapieresistenten AChR-Ak-positiven Myasthenien ist die Wirksamkeit variabel, der Einsatz in manchen Fällen aber sehr hilfreich.

Da bei der AChR-Ak-positiven MG der Aktivierung der Komplementkaskade eine entscheidende Rolle zukommt, wurde schon früh versucht, diesen Mechanismus therapeutisch auszunutzen. Eculizumab, ein Inhibitor des terminalen Komplementkomplexes, ist in der Indikation der AChRAk-positiven generalisierten MG bereits zugelassen und bei therapieresistenten Verlaufsformen eine wertvolle Option. Mittlerweile liegen auch klar positive Phase 3 Studiendaten für den länger wirksamen C5-Komplementhemmer Ravulizumab vor, der nur alle acht Wochen - statt zweiwöchentlich wie bei Eculizumab - verabreicht werden muss. Eine baldige Zulassung für die MG wird erwartet. Für

Zehn bis 15 Prozent aller Patienten mit Myasthenia gravis gelten als therapieresistent. Ein Hauptziel der Myasthenia gravis-Forschung ist es daher, effektivere und besser verträgliche Therapien zu entwickeln.

beide Substanzen muss vor Beginn der Therapie eine Meningokokkenimpfung oder eine begleitende Antibiose erfolgen.

Eine neue, spannende Entwicklung in der Therapieforschung der MG ist der Nachweis des Wirkprinzips der Hemmung neonataler Fc-Rezeptoren. Über eine Blockierung dieser Rezeptoren auf Endothelzellen, die das physiologische Recycling von Immunglobulinen vermitteln, können Immunglobulinspiegel im Serum vergleichbar mit einer Plasmapherese gesenkt werden. Efgartigimod, die erste Substanz für die sehr überzeugende Phase 3 Studiendaten vorliegen, wird in den USA zur Therapie der AChR-Ak positiven MG bereits eingesetzt. Die Zulassung für Europa wird noch für 2022 erwartet.

Zusätzlich zu den erwähnten, neuen Biologika stehen noch viele weitere Substanzen mit ähnlichen oder anderen innovativen Wirkmechanismen in der Pipeline, sodass man in den nächsten Jahren mit einer grundlegenden Änderung in der Therapielandschaft der Myasthenia gravis rechnen kann. ←

Literatur beim Verfasser

Ao. Univ. Prof. Dr. Fritz Zimprich

Leiter des Bereichs Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Seltene Lungenerkrankungen

UND COVID-19

COVID-19 dominierte in den vergangenen zwei Jahren das medizinische und gesellschaftliche Geschehen. Wie sich COVID-19 auf die Behandlung und das Leben von Menschen mit seltenen Lungenerkrankungen auswirkte, beleuchten Expertinnen und Experten im Gespräch.

Welche Patienten mit seltenen Lungenerkrankungen hatten ein besonders hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf? Besonders gefährdet waren und sind Patienten mit einer Autoimmunerkrankung mit Lungenbefall und Patienten nach einer Lungentransplantation. Sie sind ein Sonderfall, weil bei ihnen die Impfung oft nicht anschlägt. Das Immunsystem dieser Patienten ist aufgrund ihrer Medikation derart stark reduziert, dass die Impfantwort ausbleibt. Damit sind sie als besonders gefährdet und quasi wie ungeimpft zu betrachten. Daher wurden für solche Patienten frühzeitig andere Medikamente entwickelt, etwa COVID Antikörper, um sie zu schützen. Mittlerweile wird in Österreich von den entwickelten Antikörpern aufgrund der Omikron-Variante nur mehr ein Antikörper empfohlen, und zwar Evusheld®.

Wie sieht es denn bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie aus, haben sie



© Studio Fungler

**UNIV. PROF. DR. HORST
OLSCHEWSKI**

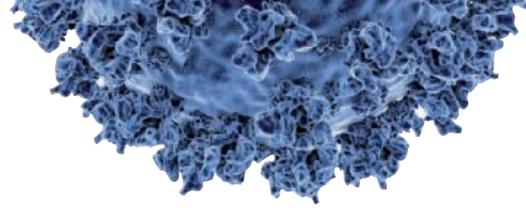
Leiter der Klinischen
Abteilung für Pulmonologie,
Medizinische Universität Graz

**PAH, CF UND
COVID-19**

ein erhöhtes Risiko? Genaue Daten, ob sich Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie häufiger infizierten, gibt es nicht. Aus einer relativ großen Untersu-

chung in Europa lässt sich sagen, dass ziemlich wenige Patienten schwer an COVID-19 erkrankten – vermutlich haben sie sich noch vorsichtiger verhalten als die Durchschnittsbevölkerung und ihr Risiko so reduziert. Eine Studie aus Paris erfasste in einem Register 211 Patienten mit einer bekannten pulmonalen Hypertonie, die sich infiziert hatten und symptomatisch wurden. Da zeigte sich, dass sie doch eine sehr hohe Mortalität hatten, von fast 25 Prozent. Allerdings weiß man nicht, wie viele leicht erkrankte Patienten es gab, die nicht im Register aufschienen. Aber wenn man die 25 Prozent ernst nimmt, so muss man sagen, dass bei pulmonaler Hypertonie eine COVID-19-Erkrankung ein besonders hohes vitales Risiko darstellt.

Welche PH-Patienten waren besonders gefährdet? Die Studie analysierte, welche Risiken mit einem tödlichen Verlauf assoziiert waren. Sie fand, dass Männer mit pulmonaler Hypertonie dop-



pelt so häufig verstarben wie Frauen, außerdem starben ehemalige Raucher dreimal häufiger als Nie-Raucher. Außerdem hätte man erwartet, dass die Patienten mit dem höchstem pulmonalen Druck auch die höchste Mortalität hatten – aber pulmonaler Druck war gar nicht mit Mortalität assoziiert. Die funktionelle Einschränkung gemessen an der 6 Minuten Gehstrecke und die strukturelle Integrität des Lungengewebes, gemessen an der DLCO, waren dagegen stark mit erhöhter Mortalität assoziiert. Das heißt, PH Patienten der Gruppe 2 und 3 hatten eine deutlich höhere Mortalität als die Patienten mit einer idiopathischen PAH (Gruppe 1).

Gibt es Therapieempfehlungen, wenn Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie an COVID erkranken?

Die Empfehlung lautet, dass Patienten während ihrer COVID-Erkrankung jedenfalls ihre Medikamente weiternehmen und keinesfalls pausieren sollen. Ausnahmen können natürlich im intensivmedizinischen Setting notwendig sein, wenn z.B. eine septische Situation vorliegt.

Kam es auch zu pulmonaler Hypertonie in Folge einer COVID-Erkrankung? Es war befürchtet worden, dass eine ganze PH Epidemie in Folge von COVID entstehen könnte – das ist aber zum Glück nicht eingetreten. Wir sehen bis jetzt keine große Welle von neuen Patienten mit pulmonaler Hypertonie nach COVID-Erkrankung. Das lässt darauf schließen, dass die beschriebenen Thrombosen aufgrund von COVID-19 sehr kleine prä-intra- oder post-kapillare Gefäße betrafen – das sind aber nicht die Gefäße, die bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie betroffen sind. Bisher gibt es auch keine klaren Signale für ein vermehrtes Auftreten der CTEPH.

Wie sah und sieht es bei Patienten mit zystischer Fibrose aus, waren sie vermehrt betroffen? Auch bei der zystischen Fibrose machte man sich anfangs sehr große Sorgen, dass Patienten verstärkt von einem schweren Verlauf betroffen sind. Allerdings war auch diese Sorge nicht begründet: Man hat bis heute nicht festgestellt, dass Patienten mit zystischer Fibrose vermehrt gestorben wären, wenn man

die Mortalität mit einer Kontrollbevölkerung vergleicht. Es könnte aber auch damit zusammenhängen, dass Patienten mit zystischer Fibrose durchschnittlich relativ jung sind. Das gleiche gilt auch für nicht-CF Bronchiektasen, auch hier kam es zu keinem größeren Problem.

Wann ist hingegen ein schwerer Verlauf zu befürchten? Ein schwererer Verlauf ist bei Patienten mit einer chronischen Immunsuppression zu erwarten und bei Patienten mit COPD und IPF. Natürlich gelten auch für chronische Lungenerkrankungen die gleichen Risikofaktoren wie in der Kontrollbevölkerung, nämlich höheres Alter, männliches Geschlecht und Übergewicht. Die COPD war allerdings ein unabhängiger Risikofaktor für einen tödlichen COVID-Verlauf – im Gegensatz zum Asthma bronchiale, das, außer bei mit oralen Corticosteroiden behandelten Patienten, kein Risikofaktor war. Aber ganz generell sind Patienten mit einer Vorerkrankung, egal woran – Leber, Herz, Niere, Lunge – gefährdeter, an einer Infektion, egal welcher Art zu versterben, als Patienten ohne Vorerkrankung.

Sind IPF-Patienten Risikopatienten für COVID-19? Allein schon aufgrund ihres Alters – die meisten Patienten sind über 60 Jahre alt – sind IPF-Patienten als Risikopatienten einzustufen und damit hat die Impfprävention einen sehr hohen Stellenwert.

Liegt ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-Verlauf vor? IPF-Patienten haben aufgrund ihrer chronischen Lungparenchymschädigung definitiv ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID 19-Infektion.

Wie hat sich COVID-19 auf die Therapie der IPF ausgewirkt? COVID-19 ist eine von vielen Ursachen für eine akute Exazerbation bei IPF-Patienten, dh. eine akute respiratorische Verschlechterung, die mit einem diffusen Alveolar-



OÄ DR. CHRISTINA IMLINGER

Leitung der ILD-Ambulanz der Universitätsklinik für Pneumologie/Lungenheilkunde des Uniklinikums Salzburg

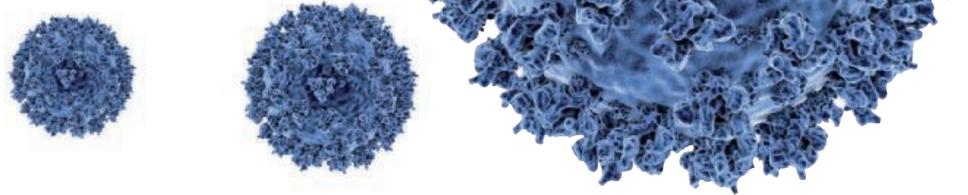
IPF UND COVID-19

© Salzburger Landeskliniken

schaden einhergeht. Eine SARS-COV2-Infektion ist per se keine Indikation für eine Änderung der antifibrotischen Dauertherapie.

Sollte bei einer Infektion die Therapie verändert werden? Und wechselseitig – wie wirkt sich die Therapie der IPF auf eine COVID-19 Erkrankung aus? Bei Infektion besteht keine Notwendigkeit, die antifibrotische Therapie zu pausieren oder abzusetzen. Meines Wissens gibt es noch keine validen Daten, ob Nintedanib bzw. Pirfenidon explizit das Risiko einer SARS-COV2-Infektion reduzieren. Nachgewiesenermaßen vermindert jedenfalls die antifibrotische Therapie die Exazerbationsrate insgesamt.

Worauf sollte bei einer COVID-19 Infektion bei IPF-Patienten besonders geachtet →



werden? Bei asymptomatisch oder oligosymptomatisch infizierten Patienten in der Frühphase der Erkrankung haben wir sehr gute Erfahrungen mit einer frühpräventiven Therapie mit der monoklonalen Antikörpertherapie Sotrovimab. Sobald ein positiver PCR-Test vorliegt, sollte die Indikation dafür in dieser Patientengruppe evaluiert werden.

Wie überschneiden sich die therapeutischen Angriffspunkte zwischen IPF und COVID-19? Bei jeder schweren IPF-Exazerbation ist es Usus, über einige Tage Steroide zu verabreichen, wenngleich die Evidenz dafür spärlich ist. Bei stationär betreuten SARS-CoV-2-Patienten mit Sauerstoffbedarf, nicht-invasiver

oder invasiver Beatmung zeigt die Studienlage, dass die Mortalität durch die Gabe von Dexamethason 6 mg für 10 Tage die Mortalität signifikant reduziert.

COVID-19 induziert ja bei manchen Patienten Lungenfibrosen. Wie häufig treten länger bestehende Fibrosen nach Corona-Infektion auf? Wie unterscheidet sich die Behandlung? Die Abklärungen interstitieller Veränderungen nach COVID-Infektionen häufen sich. Sehr ausgeprägte fibrotische Veränderungen finden sich naturgemäß nach besonders schwerem Verlauf mit ARDS und intensivmedizinischem stationären Aufenthalt. Selten gibt es CT-Vorbefunde, sodass die Unterscheidung zwischen postent-

zündlichen Veränderungen und vorbestehenden Veränderungen gelegentlich schwierig ist. Erfahrungsgemäß sind interstitielle Residuen und funktionelle Einschränkungen nach COVID-Infektion sehr häufig und der Verlauf oft über viele Monate prolongiert. Prinzipiell sollten auch diese Fibrosen sorgfältig in bewährter Weise abgeklärt werden, um andere mögliche Ursachen wie Systemerkrankungen, medikamentös toxische Reaktionen etc. auszuschließen. Sind die Kriterien für eine idiopathische Lungenfibrose erfüllt, ist die Indikation für eine antifibrotische Therapie (Pirfenidon oder Nintedanib) gegeben. Bei anderen Fibroseformen ist nur im Falle eines progredienten Verlaufs eine Nintedanibtherapie zu erwägen.

Wie verliefen COVID-Erkrankungen bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel? An unserem Zentrum hatten alle Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, die sich mit SARS-CoV-2 infizierten, einen milden COVID-19 Verlauf. Auch die Patienten, die aufgrund ihres Lungenemphysems eine Substitutionstherapie erhalten, hatten milde Verläufe. Eine Patientin erkrankte sogar mehrmals. Sie wurde zur Beginn der Pandemie aufgenommen, vorsorglich, aber sie entwickelte nur eine gastrointestinale Symptomatik.

Warum kam es zur vorsorglichen Aufnahme? Eigentlich hatte man befürchtet, dass Patienten mit schwerem Lungenemphysem – wie diese Patientin – einen schweren Verlauf haben würden. Allerdings waren die Verläufe viel weniger schwer als anfangs befürchtet, entweder waren die Patienten durch die Substitutionstherapie geschützt oder Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel neigen doch nicht so zu einem schweren Verlauf. Ein anderer Faktor war vermutlich auch, dass sich unsere Patienten sehr stark



© beigestellt

OÄ DR. SIMONA MÜLLER

Leiterin der Alpha-1-Antitrypsin-Ambulanz,
LKH Hohenems

ALPHA-1-ANTITRYPSIN-MANGEL UND COVID-19

selbst geschützt haben – relativ wenige unserer Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel wurden positiv auf SARS-CoV-2 getestet.

Sollte die Therapie des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels bei einer COVID-Erkrankung

– oder vorsorglich – pausiert werden? Nein, es ist keine Interaktion der Therapie des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels mit einer COVID-Erkrankung bekannt. Im Gegenteil, die Substitutionstherapie, die Patienten mit starker Einschränkung der Lungenfunktion oder einem progredienten Verlauf erhalten, ist ja noch ein Schutz des Lungengewebes bei Infektionen. Während einer Infektion sollte die Substitutionstherapie daher weiter gegeben werden. Wir raten natürlich schon zur Impfung, da bei vielen Patienten eine strukturelle Lungenerkrankung vorliegt. Auch wenn die Verläufe nicht so schwer waren, wie befürchtet, so sollten die Patienten trotzdem aufpassen und sich bestmöglich schützen.

Gab es spezielle Spätfolgen der COVID-Erkrankung bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel? Wir haben bei unseren Patienten keine schwere Symptomatik oder spezifische Spätfolgen beobachtet. Ein Patient hat seit der Erkrankung eine stärkere Diffusionseinschränkung, bei den anderen kam es zu keiner Verschlechterung der Beschwerden oder zu Spätfolgen. ←

Angeborene Stoffwechselstörungen

WANN DARAN DENKEN?

Angeborene Stoffwechselstörungen zu diagnostizieren kann mitunter eine Herausforderung sein. Inzwischen sind mehr als 1.500 angeborene Stoffwechselstörungen bekannt, jede einzelne ist für sich selten. Klassifikationen helfen, einen Überblick über diese große Krankheitsgruppe zu erhalten und klinische Symptome besser einzuordnen.

Seit der Beschreibung der Alkaptonurie, die als erste angeborene Stoffwechselstörung vor über 100 Jahren (Garrod 1902) beschrieben wurde, sind mehr als 1.500 angeborene Stoffwechselstörungen bekannt (Abb. 1). Bei angeborenen Stoffwechselstörungen kommt es im Allgemeinen durch einen Gendefekt zu einer eingeschränkten oder vollständig fehlenden Funktion eines Enzyms und damit zu einer Störung eines Stoffwechselweges. Als Folge stauen sich die Substrate bzw. Produkte vor dem Enzymdefekt an, während die Produkte nach dem Enzymdefekt fehlen. Ziel der Diagnostik und Therapie ist es, dass aus der Stoffwechsel-STÖRUNG keine Stoffwechsel-KRANKHEIT wird.

Klassifikation der angeborenen Stoffwechselstörungen

Um einen Überblick über die Vielzahl der Erkrankungen zu erhalten, wurden verschiedene Klassifikationssysteme vorgeschlagen. In einer 2020 erstellten Internationalen Klassifikation für angeborene Stoffwechselstörungen („International Classification of Inherited Metabolic Disorders“) (www.icimd.org)

wurden 1.450 monogene Erkrankungen, deren zugrundeliegende Pathophysiologie dem Stoffwechsel zugeordnet werden konnte, in einer hierarchischen Struktur geordnet (Abb. 1). Das Ziel einer solchen Klassifikation ist das bessere Verständnis dieser Krankheiten und damit die Erleichterung von klinischen und therapeutischen Entscheidungen.

Zu den Stoffwechselstörungen, die kleine, reaktive Moleküle betreffen (rote Gruppe), gehören Störungen des Aminosäuren-, Kohlenhydrat-, Fettsäuren- und Energie-Stoffwechsels. Klinisch können die Patienten z.B. Zeichen einer Intoxikation oder einen Energiemangel aufweisen. Bei manchen Krankheiten besteht die Gefahr einer Stoffwechselentgleisung insbesondere im Rahmen von fieberhaften Infektionen oder anderen katabolen Situationen. Aufgrund des „Entgleisungsrisikos“ ist bei diesen Stoffwechselstörungen eine schnelle Diagnosestellung essentiell, einige werden daher auch im Neugeborenen-Screening erfasst.

Zu den Stoffwechselstörungen, die große inerte Moleküle betreffen (orange und grüne Gruppe), gehören lysosomale Speichererkrankungen, peroxisomale Störungen und Defekte der Glykosylierung (CDG-Syndrome). Klinisch resultieren daraus

Stoffwechselstörungen beispielsweise mit viszeraler Speicherung (Hepatosplenomegalie) oder der Stoffwechselstörungen mit neuronaler Speicherung (neurodegenerativer Verlauf). Das „Entgleisungsrisiko“ ist gering.

In den drei anderen Gruppen sind Störungen des Stoffwechsels von heterozyklischen Verbindungen (gelbe Gruppe), des Kofaktor- und Mineralstoffwechsels (blaue Gruppe) und der metabolischen Signalübertragung (violette Gruppe) zusammengefasst.

Selten und kompliziert?

Da angeborene Stoffwechselstörungen als „selten, kompliziert und ohne wirkliche Therapieoption wahrgenommen werden“, befasst sich mit der Betreuung dieser Patienten häufig nur eine überschaubare Anzahl von Kolleginnen und Kollegen. Trotzdem erfolgt der erste Schritt, nämlich der initiale Verdacht auf oder die Diagnose einer angeborenen Stoffwechselstörung, meist nicht durch diese Spezialisten, sondern durch niedergelassene Kinderfachärzte oder Allgemeinmediziner. Im Nachhinein ist meist alles einfach und logisch. Symptome oder Laborbefunde, die am Anfang keinerlei Zusammenhang hatten, ergeben ein Gesamtbild. Bei der Diagnosestellung insbesondere von Stoffwechselstörungen, die große inerte Moleküle betreffen, spielt der Faktor Zeit eine wesentliche Rolle. Zeit, dass sich typische klinische Symptome entwickeln und nachweisen lassen, oder Zeit nachzulesen und nachzudenken. Zudem ist es nicht möglich, auf Anhieb alle angeborenen Stoffwechselstörungen ausschließen. Somit muss die Frage, ob eine angeborene Stoffwechselstörung vorliegen könnte, unter Umständen im Verlauf mehrmals gestellt werden.

Ungewöhnliches erkennen!

Wenn bei einem Patienten im Verlauf der Betreuung die Symptome oder der Verlauf nicht mehr zu den „normalen“ bzw. bekannten häufigen Ursachen passen, kann ein erster Verdacht entstehen, dass mehr hinter den Symptomen stecken könnte. Zu diesen „Red flags“ können auffällige und/oder für das Alter ungewöhnliche Laborbefunde aus dem Routinelabor, Verläufe von Erkrankungen, Hautveränderungen, Augenveränderungen und Dysmorphien oder eine auffällige Familienanamnese (Konsanguinität oder eine Häufung von Todesfällen im Säuglings- und Kindesalter) gehören. In Abb. 2 sind nach Körperregion die verschiedenen Symptome, die auf eine angeborene Stoffwechselstörung hinweisen könnten, am Beispiel des Morbus Fabry, einer lysosomalen Speichererkrankung, zu sehen.



Abb. 1: Schematische Zusammenfassung der Internationalen Klassifikation für angeborene Stoffwechselstörungen. Die Größe des einzelnen Bereiches ist direkt proportional zu der Anzahl der Stoffwechselstörungen. Insgesamt wurden 1.450 angeborene Stoffwechselstörungen in 24 Kategorien und 124 Gruppen eingeteilt (www.icimd.org).

Hinweise aus Routine-Laboranalysen erkennen!

Fallweise ergeben sich bereits aus den Routine-Laboranalysen zusammen mit der Anamnese und den klinischen Symptomen Hinweise auf eine angeborene Stoffwechselstörung. Die Veränderungen können diskret und teilweise nur intermittierend nachweisbar sein. Als Beispiel können genannt werden: im Blutbild eine makrozytäre Anämie bei Vitamin B12 Stoffwechselstörungen; erniedrigte Thrombozyten bei lysosomalen Speichererkrankungen mit Hypersplenie/Splenomegalie; im Differentialblutbild vakuolisierte Lymphozyten bei lysosomalen Speichererkrankungen, neuronalen Zeroidlipofuszinosen (NCL); eine zyklische Neutrozytopenie bei Barth Syndrom; in der laborchemischen Analyse eine erniedrigte Glukose-Konzentration bei Glykogenosen, Fettsäureoxidationsstörungen oder Mitochondriopathien; eine erhöhte Anionenlücke bei Organo- und Aminoazidopathien; ein erniedrigter pH-Wert bei Organo- und Aminoazidopathien oder ein erhöhter pH-Wert bei beginnender Hyperammonämie; eine erhöhte Laktat-Konzentration bei Mitochondriopathien oder bei Glykogenosen; eine erhöhte Kreatinkinase-Aktivität bei Fettsäureoxidationsstörungen, einigen Glykogenosen und Mitochondriopathien, bei Morbus Pompe, usw. →

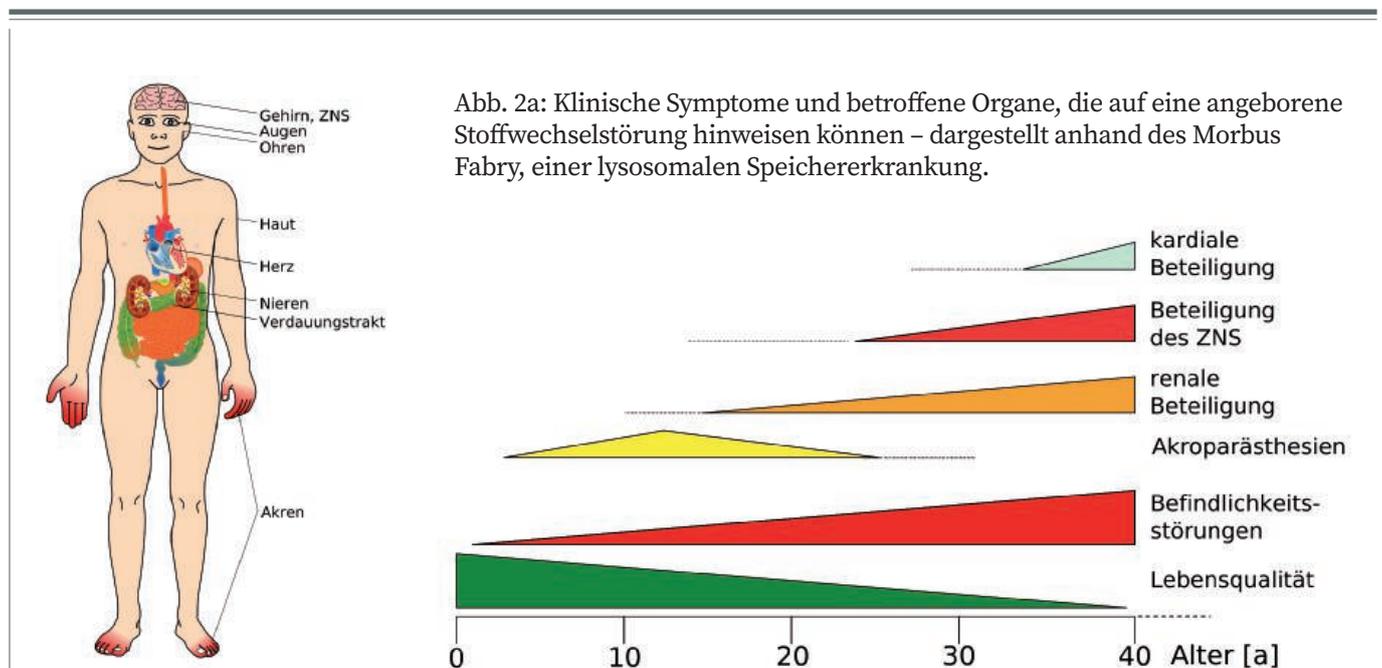
Angeborene Stoffwechselstörungen

Ebenso können weiterführende apparative und Laboruntersuchungen zusammen mit der Anamnese und den klinischen Symptomen Hinweise auf angeborene Stoffwechselstörungen geben (siehe auch Abb. 2). Beispiele für verschiedene apparative Untersuchungen und spezifische Befunde sind:

- **Röntgenuntersuchungen:** Skelett (Dysostosis multiplex bei Mukopolysaccharidosen), Thorax (Kardiomegalie bei Morbus Pompe)
- **Sonographie des Abdomens:** Hepatosplenomegalie bei lysosomalen Speichererkrankungen mit viszeraler Speicherung und bei Glykogenosen
- **Echokardiographie:** Kardiomyopathie bei einigen Glykogenosen wie der Glykogenose Typ IIIa oder bei Störungen der Fettsäure-Oxidation
- **EEG:** spezifische EEG-Veränderungen wie z.B. bei Glukose Transporter 1 Defizienz Syndrom (GLUT 1 DS) oder bei Polymerase Gamma (POLG) Mutationen
- **Kernspintomographie:** Leukodystrophie bei metachromatischer Leukodystrophie, Veränderungen der Basalganglien bei Mitochondriopathien
- **Knochenmarkspunktion:** Nachweis von Speicherzellen bei Morbus Gaucher oder anderen lysosomalen Speicherkrankheiten
- **Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung:** erniedrigte Glukose Konzentration bei Glukose Transporter 1 Defizienz Syndrom
- **Biopsien:** zur mikroskopischen und funktionellen Untersuchung; hier als Beispiel elektronenmikroskopische Untersuchung der Haut bei neuronalen Zeroidlipofuszinosen (NCL)

Selektives Screening gezielt einsetzen!

Das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und andere angeborene Krankheiten ist ein Massenscreening für alle Neugeborenen. Im Gegensatz zum selektiven Screening werden beim Neugeborenen-Screening primär gesunde Neugeborene untersucht, die zum Zeitpunkt der Untersuchung (meist noch) asymptomatisch sind. Insgesamt deckt das Neugeborenen-Screening nur einen kleinen Teil der angeborenen Stoffwechselstörungen ab, rund drei Prozent (weniger als 40 von 1.450 angeborenen Stoffwechselstörungen). Erfasst werden aber einige vergleichsweise häufigere Krankheiten, die zum Teil sehr gut behandelbar sind. Die Therapie verhindert im günstigsten Fall alle Symptome und ermöglicht eine normale Entwicklung. Bestes Beispiel hierfür ist die Phenylketonurie. Mit dem selektiven Screening werden aufgrund der klinischen Symptome definierte Gruppen von Stoffwechselprodukten wie beispielsweise Aminosäuren untersucht. Manchmal ergeben sich bei der Analyse der einzelnen Parameter unspezifische Auffälligkeiten. Um diese Laborergebnisse richtig einordnen zu können, ist die Angabe der klinischen Symptome bei der Zuweisung unabdingbar. Daneben ist die optimale Präanalytik für die einzelnen Analysen unterschiedlich und kann bei Nichtbeachtung zu auffälligen Untersuchungsergebnissen führen. Zu den im Rahmen des selektiven Screenings durchgeführten Untersuchungen gehören unter anderem Aminosäuren im Blut, Harn und Liquor, Acylcarnitinprofil und freies Carnitin im Trockenblut oder Plasma, Isoelektrische Fokussierung →



Durch das Fehlen des lysosomalen Enzyms alpha-Galaktosidase und der daraus resultierenden Speicherung von Globotriaosylceramid (Gb3) in Gefäßendothelzellen, Podozyten, Kardiomyozyten und anderen Zellen können vorliegen: an der Haut Angiokeratome (Abb. 2b) und das Unvermögen zu Schwitzen sowie Akroparästhesien, eine Cornea verticillata (Abb. 2c), frühe Herzinfarkte (< 45 Jahre), eine progrediente Niereninsuffizienz (ab der 2. Lebensdekade), frühe Schlaganfälle (< 55 Jahre), und unspezifische gastrointestinale Beschwerden oder eine Belastungsintoleranz und ausgeprägte Müdigkeit.

© Wikipedia, CC BY-SA 3.0 Armin Kübelbeck, CC BY-SA 4.0 Madhero88

Angeborene Stoffwechselstörungen

von Transferrin und Apo CIII im Plasma, Sterole im Plasma, Überlangkettige Fettsäuren (VLCFA) im Plasma, Organische Säuren im Harn, Purine/Pyrimidine im Harn, Mukopolysaccharide (= Glykosaminoglykane) und Oligosaccharide im Harn, Biogene Amine, Pterine und Folate im Liquor.

Reichen die Parameter des selektiven Screenings zur Diagnosestellung nicht aus, sind spezifische Einzelanalysen notwendig. Dies trifft beispielsweise auf die angeborenen Stoffwechselstörungen aus der Gruppe der Vitamine/Kofaktoren und Spurenelemente zu. Seltene Krankheiten benötigen neben „Orphan Drugs“ zur Therapie auch seltene Analysen.

Bestätigung durch enzymatische und molekulargenetische Untersuchungen

Sollte sich aufgrund der bereits durchgeführten klinischen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen ein spezifischer Verdacht auf eine angeborene Stoffwechselstörung ergeben, ist eine Bestätigung dieser Verdachtsdiagnose notwendig. Meist werden molekulargenetische Untersuchungen angeschlossen und nur im Zweifel, wie zum Beispiel bei Vorliegen von noch nicht beschriebenen Mutationen in dem entsprechenden Gen, auf enzymatische Untersuchungen zurückgegriffen.

Molekulargenetische Untersuchungen zur Diagnose

Zunehmend häufiger werden angeborene Stoffwechselstörungen auch primär über molekulargenetische Untersuchungen diagnostiziert. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die klinische Symptomatik und die Laborbefunde un-

spezifisch sind. Hier spielt die Exomsequenzierung, also die Analyse aller proteinkodierenden Gene, eine wichtige Rolle. Abhängig von der Eindeutigkeit der genetischen Befunde erfolgt eine Bestätigung der Diagnose dann im umgekehrten Weg, über die passende Klinik, sowie relevante Laborparameter und apparative Untersuchungen.

Fazit für die Praxis

Die einzelne angeborene Stoffwechselstörung gehört in die Gruppe der seltenen Erkrankungen (Inzidenz weniger als 1 von 2.000 Betroffenen), in Summe sind sie aber häufig. An eine angeborene Stoffwechselstörung als Ursache von vorliegenden Symptomen sollte gedacht werden, wenn eine vermutete, häufigere Erkrankung nicht typisch verläuft. Schon Routine-Laboranalysen und apparative Untersuchungen können die Differentialdiagnosen eingrenzen. Die Bestätigung der Verdachtsdiagnose erfolgt meist durch molekulargenetische Untersuchungen oder andere Spezialanalysen. Bei einem Teil der angeborenen Stoffwechselstörungen ist eine spezifische Therapie verfügbar. Ein hilfreiches Nachschlagewerk ist das Vademecum Metabolicum, das im Taschenbuchformat verfügbar ist (Zschocke und Hoffmann 2021). <

Literatur bei den Verfassern

Ao. Univ. Prof. Dr. Daniela Karall, Dr. Benoit Bernar, Dr. Thomas Zögeler, Dr. Ursula Albrecht, Dr. Julian Margreitter, Priv. Doz. Dr. Sabine Scholl-Bürgi

Medizinische Universität Innsbruck, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie I, Angeborene Stoffwechselstörungen

Univ. Prof. Dr. Johannes Zschocke, PhD

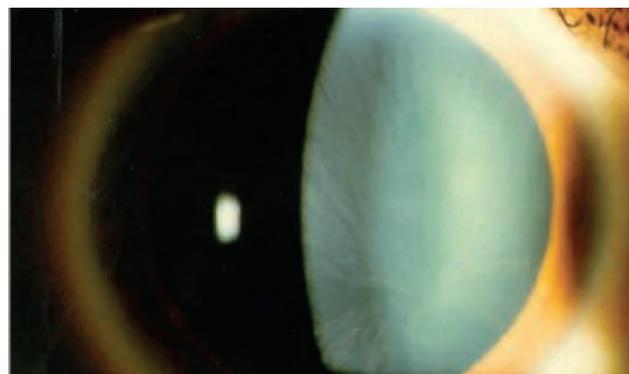
Medizinische Universität Innsbruck, Institut für Humangenetik

Abb. 2b: Angiokeratome bei Morbus Fabry. Diese können diskret oder ausgeprägt sein. Prädilektionsstelle ist der Nabel.



© courtesy Thomas Jansen, Bochum

Abb. 2c: Cornea verticillata bei Morbus Fabry. Radspeichenförmige Trübung der Hornhaut durch Speicherung von Globotriaosylceramid (Gb3).



© Wikipedia, CC BY-SA 2.0 Alessandro P Burlina et al. In: BMC Neurology 2011, 11:61 doi:10.1186/1471-2377-11-61

Akromegalie

SELTENER WACHSTUMSHORMONÜBERSCHUSS

Akromegalie wird meist erst Jahre nach Einsetzen der ersten Symptome diagnostiziert.

Welche Ursachen die Akromegalie hat und wie der Wachstumshormonüberschuss behandelt werden kann, erklärt Univ. Prof. Dr. Susanne Kaser, Stellvertretende Direktorin der Universitätsklinik für Innere Medizin I Innsbruck, im Gespräch mit Sophie Fessel.

Was ist die Akromegalie? Bei der Akromegalie handelt es sich um einen Wachstumshormonüberschuss mit konsekutiv erhöhten IGF-1 Spiegeln, der bei Kindern und Jugendlichen zu Riesenwuchs und bei Erwachsenen zu teils irreversiblen muskulo-skeletalen, metabolischen, pulmonalen und kardialen Veränderungen führen kann. Akromegalie ist mit deutlich erhöhter Mortalität verbunden. Aufgrund der unspezifischen Symptome, die zudem meist schleichend auftreten, erfolgt die Diagnosestellung erst relativ spät.

Wie viele Menschen sind in Europa von einer Akromegalie betroffen? Eine dänische Studie aus dem Jahr 2016 weist eine über die letzten Jahre stabile Inzidenz von 3,8/10⁶ Personen auf, die Prävalenz liegt dieser Studie zufolge bei 85/10⁶ Personen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung wird mit 48,7 Jahren angegeben.

Welche Ursache(n) hat Akromegalie? Gibt es Risikofaktoren? Zum ganz überwiegenden Teil liegt einer Akromegalie ein Hypophysenadenom zugrunde. Wachstumshormon-produzierende Hypophysenadenome sind die



„Die Bestimmung der IGF-1 Konzentration ist ein geeignetes und einfaches Screeningtool bei klinischem Verdacht auf Akromegalie.“

zweithäufigsten Adenome unter den hormonell aktiven und machen etwa 22 Prozent aller Hypophysenadenome aus. Wachstumshormon-produzierende Hypophysenadenome können entweder spontan oder im Rahmen von genetischen Syndromen wie bei Multiplen Endokrinen Neoplasien (1 und 4), dem McCune Albright Syndrom, dem Carney Complex und dem familiären

isolierten Hypophysenadenom (FIPA) vorkommen.

Wie äußert sich Akromegalie, was sind erste Anzeichen? Die Symptome entwickeln sich meist über viele Jahre, weswegen auch die Diagnosestellung häufig sehr verzögert erfolgt. Häufig findet sich eine Hyperhidrosis, Cephalaea, diffuse Gelenkschmerzen und/oder ein Schlafapnoesyndrom. Ein weiteres häufiges Symptom ist eine reduzierte Libido bzw. Dysmenorrhoe sowie das Auftreten eines Karpaltunnelsyndroms. Am augenscheinlichsten sind Akromegalie-typische Veränderungen der Physiognomie des Gesichtsschädels mit ausgeprägter Retrognathie sowie akrales Wachstum mit konsekutiver Verplumpung und Vergrößerung von Händen und Füßen. Ebenso typisch ist das Auftreten einer Makroglossie, die zu einer undeutlichen Sprache führen kann. Von metabolischer Seite fallen vor allem eine Zunahme des Körperfettanteils, eine Insulinresistenz bzw. manifester Diabetes und eine Dyslipidämie auf. Im Kindes- und Jugendalter vor Epiphysenfugenschluss ist das dominante Symptom ein exzessives Wachstum, das bis zum Riesenwuchs führen kann.

Wie wird Akromegalie diagnostiziert? Die Bestimmung der IGF-1 Konzentration ist ein geeignetes und einfaches Screeningtool bei klinischem Verdacht auf Akromegalie. Wenn die IGF-1 Serumkonzentration erhöht ist, sollte ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Physiologischerweise führt eine Kohlehydratzufuhr zu einer Suppression der Wachstumshormonsekretion, dieser Feedback Mechanismus ist bei Akromegalie gestört.

Wie verläuft Akromegalie bei Erwachsenen? Die Prognose hängt im Wesentlichen davon ab, wann die Diagnosestellung erfolgt und welche teils irreversiblen Schäden bereits aufgetreten sind. Dies bezieht sich nicht nur auf die Gelenksveränderungen, die für die Patienten häufig mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind, sondern auch auf die metabolischen und kardialen Folgen einer unbehandelten Akromegalie. Insulinresistenz und Diabetes mellitus sind ebenso wie Dyslipoproteinämien häufige Folgen einer Akromegalie, die das kardiovaskuläre Risiko der Betroffenen erhöht. Charakteristisch ist auch das Auftreten einer Kardiomyopathie, eine erhöhte Prävalenz an Kolonpolypen sowie eine erhöhte Frakturgefährdung.

Wie kann Akromegalie behandelt werden? Ein Wachstumshormon-produzierendes Hypophysenadenom sollte wenn möglich operativ - meist über einen transsphenoidalen, transnasalen Zugang - entfernt werden. Ist eine operative Behandlung nicht möglich, stehen Somatostatinanaloga (Lanreotide, Octreotid, Pasireotid) sowie ein Wachstumshormonrezeptor Antagonist (Pegvisomant) als medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Bei nur mild erhöhtem Wachstumshormon kann auch eine Dopaminagonisttherapie in Erwägung gezogen werden. Neben der Therapie des Adenoms bzw. des Wachstumshormonüberschusses selbst spielt die Behandlung der Folgeerkrankung und eine Beherrschung der kardiovaskulären Risikofaktoren eine ganz wesentliche Rolle. ←

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase

UPDATE UND ÜBERBLICK

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase ist ein Oberbegriff für mehrere genetische, klinisch variable Formen der Cholestase. Typisch ist das Auftreten von Symptomen im Säuglings- und Kleinkindalter.

Ein Ikterus, der über die Neugeborenen-Zeit (über vier Wochen) hinaus besteht, muss weiter abgeklärt werden. Auch ein entfärbter Stuhlgang des Neugeborenen ist immer ein Alarmzeichen. Mögliche Ursachen können Infektionen, kongenitale Hypothyreose, ein angeborener Stoffwechseldefekt oder Cholestasesyndrome sein. Hier findet sich ursächlich am häufigsten die Gallengangsatresie. Weitere Ursachen können monogenetische Erkrankungen wie der homozygote Alpha-1-Antitrypsinmangel (PiZZ), das Alagille-Syndrom oder die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) sein. Die ersten Patienten mit PFIC1, damals Byler-Krankheit genannt, wur-

den 1969 beschrieben. Mittlerweile fasst der Überbegriff der PFIC sechs komplexe genetische, autosomal-rezessiv vererbte Entitäten und klinisch variable Formen der Cholestase zusammen. Die kumulative Inzidenz der häufigsten drei PFIC Typen (PFIC1-3) beträgt 1:50-100.000 Geburten.

Pathophysiologie und Genetik

PFIC1 – FIC1 Defizienz

PFIC1 wird durch Mutationen in *ATP8B1/FIC1* verursacht. FIC1 ist eine P-type ATPase, die in ihrer Funktion als Phos-

Progressive familiäre intrahepatische Cholestase

pholipid-Flippase für die asymmetrische Verteilung von Phospholipiden in der Plasmamembran sorgt. Es sind mehrere verschiedene Mutationen in *ATP8B1* bekannt, die eine variable Ausprägung des klinischen Verlaufes hervorrufen. Die Pathophysiologie der PFIC1 und Funktion von FIC1 ist noch nicht vollständig verstanden. Nach momentanem Stand der Wissenschaft wird davon ausgegangen, dass eine gestörte FIC1-Funktion die Homöostase der Gallencanaliculus-Membran beeinflusst. So wird damit auch eine behinderte Funktion des Gallensäuren-Transmembrantransporters bile salt export pump (BSEP) assoziiert. Auch konnte eine Reduktion des Transkriptionsfaktors Farnesoid-X Rezeptor (FXR) in PFIC1 Patienten gezeigt werden.

PFIC2 – BSEP Defizienz

Varianten in *ABCB11*/BSEP resultieren in PFIC2. BSEP pumpt konjugierte Gallensäuren aus dem Hepatozyten in die Galle. Rezente konnte eine große Kohortenstudie zur BSEP Defizienz des NAPPED-Konsortiums zeigen, dass Nonsense- im Gegensatz zu Missense-Mutationen, welche teils noch eine rudimentäre BSEP Funktion aufweisen, mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung einhergehen.

PFIC3 – MDR3 Defizienz

Das multidrug resistance Protein 3 (MDR3) ist eine Phospholipid-Floppase, die wichtig für die Abgabe von Phospholipiden des äußeren Plasmamembranblattes in die Galle ist. Dies führt zu einer Mizellenbildung mit Gallensäuren und beschützt dadurch die Gallenwege vor den Detergenz-Eigenschaften der Gallensäuren. Homozygote oder compound-heterozygote Mutationen in *ABCB4*/MDR3 verursachen PFIC3. Ebenso können heterozygote Varianten zu milden Cholestase-Episoden führen.

PFIC4 – ZO-2 Defizienz

Zonula occludens 2 (ZO-2) wird für den korrekten Aufbau und Funktion von tight-junctions benötigt, die im Fall des Hepatozyten das Gallelumen von Extrazellularraum und Blut trennen. Nonsense-Mutationen in *TJP2*/ZO-2 reduzieren die Dichtheit des Gallencanaliculus und führen zur PFIC4.

PFIC5 – FXR Defizienz

PFIC5 wird durch Mutationen in *NR1H4*/FXR bedingt. Der Gallensäuren-Rezeptor und Transkriptionsfaktor FXR wird hauptsächlich in Leber und Darm exprimiert und steuert unter anderem die Expression von BSEP. Bei PFIC5 Patienten kann folglich kein BSEP nachgewiesen werden.

PFIC6 - MyosinVb Defizienz

Ursprünglich waren Mutationen in *MYO5B*/MyosinVb, einem unkonventionellen Actin-Mo-

torprotein, mit der kongenitalen Enteropathie Microvillus Inclusion Disease (MVID) assoziiert. Jedoch wurden über die Jahre Patienten mit zusätzlicher oder teils ausschließlicher cholestatischer Hepatopathie identifiziert. Auch hier ist die Pathophysiologie noch nicht vollständig erforscht. Man geht jedoch davon aus, dass Transmembranproteine wie BSEP durch MyosinVb-abhängigen intrazellulären Transport an die Membran des Gallencanaliculus gebracht werden.

Weitere assoziierte Gendefekte

In den letzten Jahren wurden zudem biallelische Varianten in *USP53*, *LSR*, *WDR83OS*, *SEM7A* und *ABCC12* mit klinischer Manifestation einer PFIC beschrieben. Diese Proteine interagieren teils mit bekannten PFIC-Proteinen und führen, wenn defekt, zu ähnlichen Manifestationen.

Klinik

PFIC1- und PFIC2-Patienten zeigen typischerweise den Krankheitsbeginn während des ersten Lebensjahres. Dabei zeigt sich eine Cholestase mit hohen Serumgallensäuren und normalwertiger Gammaglutamyltransferase (GGT) sowie meist normaler (tendenziell PFIC1) bis mäßig erhöhter (tendenziell PFIC2) Alanin-Aminotransferase. Der Beginn der PFIC3 ist variabel, liegt typischerweise im zweiten bis dritten Lebensjahr und weist eine Cholestase mit hoher GGT auf. Die selteneren Formen PFIC4 und PFIC5 sind klinisch wiederum der PFIC1 und PFIC2 ähnlich. →

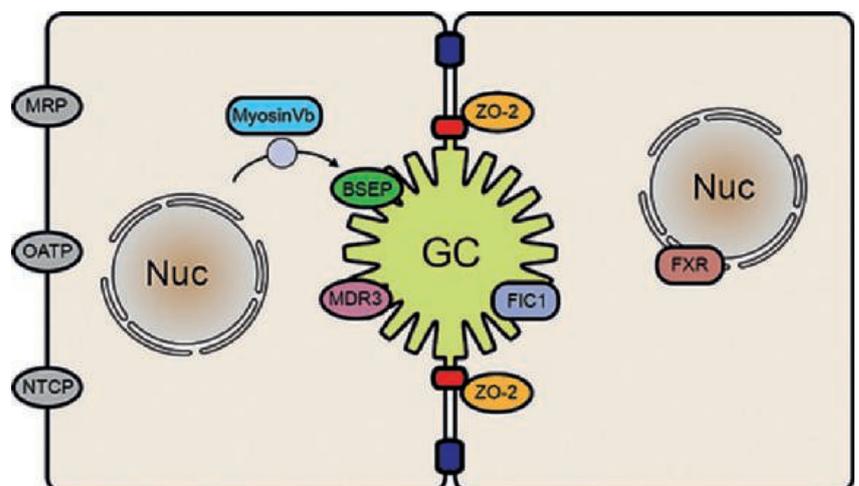


Abb. 1: Schematische Darstellung zweier Hepatozyten mit einem Gallencanaliculus (GC). Die subzelluläre Position der PFIC-relevanten Proteine ist dargestellt. Basolaterale Gallensäuretransporter (multi-drug resistance-associated proteins = MDR3, Organo-Anion-Transporter = OATP, sodium taurocholate cotransporting polypeptide = NTCP) sind in grau gezeichnet. Nucleus = Nuc.

Extrahepatische Manifestationen

Da die Expression von FIC1 auch in extrahepatischem Gewebe vorliegt, nämlich Darm, Pankreas und Innenohr, können PFIC1-Patienten auch zusätzlich an Diarrhö, Pankreatitis, Innenohrschwerhörigkeit und Dystrophie leiden. PFIC2- und PFIC3-Patienten hingegen weisen keine extrahepatischen Manifestationen auf. Jedoch kann sich im Verlauf der progressiven Cholestase und des Leberschadens früh ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei Kindern mit PFIC2 entwickeln. PFIC3-Patienten, auch wenn sie einen milden Verlauf der Leberschädigung aufweisen, tragen das Risiko für die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms. Taubheit und chronische Atemwegserkrankungen sind mit PFIC4 assoziiert. Die betroffenen Organe weisen neben der Leber eine hohe ZO-2-Expression auf. Über die extrahepatischen Manifestationen von PFIC5-Patienten liegt wenig vor, sie könnten jedoch ähnlich derer der PFIC1-Patienten sein. Da PFIC6 mit MVID einhergehen kann, ist die mäßig bis stark ausgeprägte Diarrhö anzuführen.

Diagnose

Die Diagnose wird in Zusammenschau von klinischer Präsentation, Höhe der GGT im Serum, histopathologischer

und immunohistochemischer Beurteilung des bioptisch gewonnenen Lebergewebes und der genetischen Analyse gestellt. Da die klinische Präsentation oft keine eindeutige Eingrenzung zulässt, sind die weiteren beiden Bausteine umso essentieller. Die genetische Analyse nimmt hierbei eine zunehmend prominente Position ein. Durch die stetige Zunahme an Zuverlässigkeit und Geschwindigkeit bei gleichzeitiger Abnahme der Kosten sind moderne Methoden wie das whole-exome-sequencing (WES) aus der Diagnostik seltener Erkrankungen nicht mehr wegzudenken. Für eine höhere Treffgenauigkeit und Analysequalität ist es wichtig, die meist gesunden Eltern rasch auf mögliche Trägerschaft von Varianten (Trio-WES) mit zu untersuchen. Jedenfalls hilft eine klinisch-histologisch erarbeitete Verdachtsdiagnose die genetische Analyse auf relevante Gene einzugrenzen. Klinisch-pathologisch-genetische Fallkonferenzen sind dabei von herausragender Bedeutung.

Prognose

In den letzten Jahren wurden zur PFIC1 und PFIC2 große Kohortenstudien des NAPPED Konsortiums durchgeführt. Hier zeigte sich, dass 60 Prozent aller lebenden PFIC1-Patienten bis zum 18. Lebensjahr eine Lebertransplantation (LTX) erhielten. Dieser Anteil war etwas höher bei PFIC2-Patienten, →

Tab. 1: Übersicht der PFIC-Typen. BRIC – benigne rekurrende intrahepatische Cholestase, ICP – intrahepatische Cholestase der Schwangerschaft. (* Medikamentöse Pruritus-Therapie wurde nicht extra erwähnt.)

	PFIC1	PFIC2	PFIC3	PFIC4	PFIC5	PFIC6
Gen	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>	<i>TJP2</i>	<i>NR1H4</i>	<i>MYO5B</i>
Protein	FIC1	BSEP	MDR3	ZO-2	FXR	MyosinVb
Klinik	Cholestase mit niedriger GGT	Cholestase mit niedriger GGT	Cholestase mit hoher GGT	Cholestase mit niedriger oder hoher GGT	Cholestase mit niedriger GGT	Cholestase mit niedriger GGT
	Innenohrschwerhörigkeit	HCC	Cholelithiasis	Taubheit	Dystrophie	MVID
	Diarrhö	BRIC2	CCC Risiko	chronische Atemwegserkrankung		
	Pankreatitis	ICP2				
	Dystrophie					
	BRIC1					
	ICP1					
Verlauf	rapide	sehr rapide	mäßig	rapide	rapide	mäßig
Therapie (*)	ASBTi	ASBTi	UDCA	LTX	LTX	LTX (± Dünndarm)
	SBD	SBD	LTX			
	LTX	LTX				

zumal dort vom Genotyp abhängig das HCC-Risiko rapide ansteigt. Somit richtet sich die Prognose auch nach der Verfügbarkeit einer Lebertransplantation. Da sich der Verlauf der PFIC3 variabler und mitunter milder als der der PFIC1 und PFIC2 darstellt, kann die Notwendigkeit einer Lebertransplantation erst im Erwachsenenalter auftreten. Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung sind vergleichbare und belastbare Zahlen für PFIC4-6 noch nicht verfügbar.

Therapie und Verlauf

Generell ist für alle PFIC-Typen eine Substitution der fettlöslichen Vitamine und eine Ergänzung der Ernährung mit mittelkettigen Fettsäuren wichtig.

PFIC1, 2 und PFIC5 weisen einen rapid progressiven Verlauf mit früher Entstehung einer Leberzirrhose und Abnahme der Leberfunktion auf. Die Zirrhose kann durch eine frühzeitig durchgeführte Ableitung der Galle, der sogenannten biliären Diversions-Operation (SBD), verzögert werden. Die Operation führt zu einer Reduktion des Gallensäurepools im enterohepatischen Kreislauf und der Gallensäuren im Serum. Im Vordergrund für die betroffenen Patienten steht jedoch oft der quälende bis intractable Pruritus. Hier kommen Ursodeoxycholsäure (UDCA), Gallensalzbinder wie Colestyramin oder Colesevelam, und Rifampicin zum Einsatz. Auch eine SBD kann Pruritus positiv beeinflussen, da es zu einer Reduktion der Gesamtmenge an Gallensäuren kommt.

Seit 2021 ist nun auch in Österreich der erste Inhibitor des ilealen Gallensäure-Transporters ASBT, Odevixibat, zur Therapie des cholestatischen Pruritus bei PFIC-Patienten ab dem dritten Lebensmonat zugelassen. Blockade des ASBT (ASBTi) stört den enterohepatischen Kreislauf, der sowohl für die aktive Rückresorption von Gallensäuren aus dem terminalen Ileum als auch zur Modulation der Gallensäureproduktion in der Leber über eine Rückkopplungsschleife via FXR und fibroblast growth factor 19 (FGF19) funktioniert. Der Wirkmechanismus ähnelt dem der SBD und der bis dato in Studien gezeigte Wirkerfolg, unter anderem bei der Reduktion der Serum-Gallensäuren und des Pruritus, ist vielversprechend. Somit stellt ASBTi eine Alternative zum chirurgischen Eingriff dar.

Bei PFIC3-Patienten ist die Therapie der ersten Wahl der Einsatz von UDCA. Die zugrunde liegende Idee ist eine Veränderung des Gallenmilieus hin zu Hydrophilie und dadurch eine Reduktion der Toxizität für den Gallencaliculus und das Gallengangsepithel. Allerdings sprechen nicht alle PFIC3-Patienten auf die UDCA-Therapie an und es kann zur Bildung

einer Leberzirrhose und zum chronischen Leberversagen kommen.

Oft bleibt somit nur noch eine Lebertransplantation, die je nach Alter und Körpergewicht auch als Leberlebensspende durch linkslaterale Segmentteile oder den ganzen linken Leberlappen der Eltern in Österreich realisiert werden kann. Bei PFIC1- und PFIC5-Patienten kommt es jedoch häufig nach der LTX zu einer aggravierten Diarrhö und zu einer Abstoßung des Transplantats. Die Ursache ist noch nicht ganz verstanden, jedoch dürfte ein hyperaktiver enterohepatischer Kreislauf mit Gallensäurenübersekretion und in Folge eine chologene Diarrhö ein mögliches Problem sein. Unbehandelt kann dies zu Transplantatsverlust führen. Hier bietet jedoch erneut die SBD und in Zukunft auch ASBTi einen therapeutischen Ansatz, der die Steatose und Entzündung der Leber bessert.

Bei PFIC2-Patienten hingegen wurden sporadisch Fälle von wiederauftretender Cholestase nach LTX, bedingt durch gegen BSEP gerichtete Alloantikörper, berichtet. Bei PFIC6-Patienten kuriert die LTX zwar die hepatische Cholestase, die kongenitale Diarrhö, falls ausgeprägt, bleibt aber bestehen.

Die genetische Analyse nimmt in der Diagnose der PFIC eine zunehmend prominente Position ein.

Ausblick

Auch wenn PFIC eine seltene Erkrankung ist, gibt es glücklicherweise viele weitere Therapieansätze, die zumindest im kleinen Maßstab auf ihre Anwendbarkeit hin erforscht und geprüft werden. Zum Beispiel wurde bereits in-vitro und in Tierversuchsstudien gezeigt, dass der CFTR-Modulator Ivacaftor die Expression mancher ABCB11- und ABCB4-Varianten verbessern kann. Weitere Studien hierzu fehlen jedoch noch.

Zudem wird auch an möglichen Ansätzen der Genterapie gearbeitet. Hierzu werden vor allem Adeno-assoziierte Viren (AAV) verwendet, welche gesunde Gene gezielt in Endorgane (wie z.B. in die Leber durch Hepatotropie bestimmter AAV-Serotypen) einschleusen können. Dies wurde für MDR3 in zwei PFIC3-Mausmodellen erfolgreich durchgeführt und könnte nach Verfeinerung der Methode und ausführlicher Testung eine wichtige zukünftige Behandlungsalternative für PFIC-Patienten darstellen. ←

Literatur bei den Verfassern

Ass. Prof. Dr. Georg-Friedrich Vogel, PhD
Pädiatrie I & Institut für Zellbiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Univ. Prof. Mag. Dr. Thomas Müller
Klinikdirektor Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck

Hereditäres Angioödem

PLÖTZLICHE SCHWELLUNGEN

Typisch für das hereditäre Angioödem sind Schwellungsattacken, die Haut und Schleimhaut betreffen können. Welche Ursachen vorliegen und welche Therapiemöglichkeiten mittlerweile bestehen, erklärt Univ. Prof. Dr. Werner Aberer von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz im Gespräch mit Sophie Fessler.

Das hereditäre Angioödem zählt zu den seltenen Erkrankungen. Wie viele Menschen sind in Österreich betroffen? Es sind wohl an die 200 Personen betroffen, doch genau weiß man es nicht: Diese seltene Erkrankung bleibt oft trotz Aufklärungsarbeit lange undiagnostiziert, und bei vielen kommt es oft erst nach Jahren zur korrekten Abklärung und damit zur Diagnosefindung. Überall auf der Welt ist das Datenmaterial also eher wackelig, weil die Diagnose nicht oder über lange Zeit nicht gestellt wird.

Welche Symptome deuten denn auf ein hereditäres Angioödem hin? Man sollte hellhörig werden, wenn jemand wiederholt Schwellungen der Haut im Bereich von Kopf, Armen oder Genitalien entwickelt oder im oberen Atemtrakt die Luft wegbleibt. Auch Spannungsgefühle im Magen-Darm-Trakt, die nicht erklärbar sind, sollten daran denken lassen. Doch diese Symptome sind nicht selten, und bei akutem Bauchschmerz denkt man nicht an ein hereditäres Angioödem. Außerdem können ACE-Hemmer ebenfalls zu ähnlichen Schwellungen führen. Wann man unbedingt an ein hereditäres Angioödem denken sollte, ist, wenn andere Familienmitglieder ebenfalls solche Symptome haben, denn es gibt ja eine erbliche Komponente.

Was ist die Ursache des hereditären Angioödems? Für das klassische hereditäre Angioödem ist die Ursache eine Mutation im C1-Hemmstoff. Wenn dieser Fak-



„In Familien mit HAE sollte die Diagnostik möglichst früh und gezielt erfolgen.“

tor vermindert oder mangelhaft ist, kann Flüssigkeit aus Blutgefäßen austreten, was wiederum zur Schwellung führt. Beim HAE Typ 1 wird zu wenig C1-Esterase-Inhibitor gebildet, beim HAE Typ 2 wird der C1-Inhibitor zwar gebildet, ist aber nicht voll funktionsfähig. Trotz unterschiedlicher Mutationen manifestiert sich die Krankheit völlig gleich. Der Faktormangel ist genetisch bedingt, bei etwa einem Viertel der Patienten tritt die Mutation spontan auf, bei den anderen tritt sie familiär gehäuft mit einer autosomal dominanten Vererbung auf.

Und wie sieht es mit dem nicht-klassischen hereditären Angioödem aus?

Früher sprachen wir nur beim Hemmfaktormangel von HAE, Typ 1 oder 2. Aber dann stellte sich heraus, dass in manchen Ländern familiär gehäuft Schwellungen auftraten, wobei diese Patienten keinen Hemmfaktor-Mangel aufwiesen. So fand man Mutationen, die zu einem ähnlichen Problem wie beim hereditären Angioödem führen. Dies wurde HAE Typ 3 genannt, denn die Symptome sind denen von HAE Typ 1 und 2 sehr ähnlich. Aber es wird – auch international – diskutiert, ob man diese Mutationsvarianten, die nicht mit einem Faktormangel verbunden sind, auch unter diesem Krankheitsbild subsumieren kann. Das hat praktische Relevanz, denn wir wissen etwa nicht, ob die Therapeutika, die beim klassischen HAE wirksam sind, bei diesen Patienten die erwartete Wirkung zeigen.

Wie wird HAE diagnostiziert? Bei Verdacht auf HAE wird der C1-Inhibitor bestimmt. Wenn der Wert pathologisch ist, ist die Diagnose fast schon gesichert. Allerdings sollte die Bestimmung wiederholt werden, da diese nicht so unproblematisch ist und auch vom Transport abhängt. In Zusammenschau mit der Anamnese hat man dann bereits die Diagnose. Oft wird auch die verantwortliche Mutation erhoben, allerdings ist das für die Diagnose nicht notwendig. In betroffenen Familien wird aber möglichst früh auch das Kind untersucht, um auf entsprechende Schwellungen vorbereitet zu sein und eine Notfallmedikation

zu Hand zu haben – in Familien mit HAE sollte die Diagnostik also möglichst früh und gezielt erfolgen.

Welche Symptome sind für HAE typisch? Aufgrund des C1-Inhibitor-Mangels kommt es zu einer Gefäßweitstellung und damit Schwellungen. Diese klingen meist spontan innerhalb weniger Tage wieder ab – wenn die Schwellung an Hand oder Gesicht auftritt, schaut die Haut danach wieder völlig normal aus. Gefährlich sind Schwellungen im Kehlkopfbereich, den oberen Atemwegen, da kann der Patient ersticken. Bei manchen Patienten treten die Schwellungen hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt auf, das führt zu krampfartigen Bauchschmerzen. Allerdings gibt es Patienten, bei denen wechselweise Haut, Magen-Darm-Trakt und Kehlkopf anschwellen – das macht das Krankheitsbild auch so schwer greifbar.

Sind die Auslöser der Schwellungen bekannt? Infektionen und operative Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich, etwa Zahnwurzelbehandlungen, sind gut bekannte Auslöser. Auch psychische Belastung ist als Auslöser bekannt, Stresssituationen sind der häufigste Trigger von Schwellungen. So kommt es allerdings zu einem Teufelskreis, denn bei einer Angstreaktion – etwa weil der Patient bemerkt, dass er keine Notfallmedikation bei sich trägt – tritt fast automatisch wieder eine Schwellung auf.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es? Es gibt drei Kategorien von Therapien:

Die Notfallbehandlung, die Risikobehandlung und die Langzeitprophylaxe.

Wie erfolgt die Notfallbehandlung? Wenn es im akuten Fall zur Schwellung kommt, ist seit vielen Jahren die i.v.-Gabe des Hemmfaktors C1-Inhibitor möglich. Viele Patienten haben auch gelernt, diesen im Notfall selbst zu infundieren. Seit etwa einem Jahrzehnt gibt es auch die Möglichkeit der subkutanen Gabe von Icatibant, einem Bradykinin-B2-Rezeptorantagonisten. Viele Patienten tragen Icatibant als Notfallmedikation bei sich und es wirkt meist hervorragend.

Wann wird die Risikobehandlung angewendet? Wenn sich ein Patient etwa einer Operation oder einer Wurzelbehandlung im Zahnbereich unterziehen muss, so kann dem Patienten kurzfristig der C1-Inhibitor in ausreichender Menge gegeben werden, sodass der Patient vor einer Schwellung geschützt ist.

Und wie erfolgt die Langzeitprophylaxe? Die Langzeitprophylaxe wird immer häufiger angewendet. Früher hat man den Patienten Androgene zur Prophylaxe gegeben, allerdings kam man davon um die Jahrtausendwende ab, da vor allem bei Frauen und Kindern schwere Nebenwirkungen ausgelöst werden können – Androgene sollten also bei HAE nicht mehr verabreicht werden. C1-Inhibitor kann als Prophylaxe zweimal in der Woche intravenös gegeben werden, inzwischen aber auch einfacher, nämlich subkutan. Ersteres ist aufwändig, weswegen wei-

ter nach Alternativen gesucht wird. In Österreich sind inzwischen zwei Präparate zugelassen, die in den Stoffwechsel des fehlenden Faktors eingreifen. Lanadelumab ist ein Antikörper, der auf Kalikrein im Plasma abzielt. Lanadelumab wird zu Beginn alle 14 Tage subkutan verabreicht, später monatlich. Die meisten Patienten sind mit dieser Prophylaxe beschwerdefrei. Ganz neu ist die Prophylaxe mit Berotralstat, das täglich oral eingenommen wird. Diese neuen Präparate zur Langzeitprophylaxe – so wie weitere, die wohl bald auf den Markt kommen – wirken sehr gut und ermöglichen unseren Patienten ein weitgehend beschwerdefreies, angstfreies und stressarmes Leben. Dafür müssen wir aber auch auf unsere Patienten mittels einem individuellen Aktionsplan eingehen.

Wie sollte die Therapie mit dem Patienten abgestimmt werden? Obwohl alle HAE-Patienten die gleiche Krankheit haben, so haben sie doch sehr unterschiedliche Probleme. Manche Patienten möchten Infusionen als Langzeitprophylaxe, andere möchten auf das orale Präparat umsteigen, andere sind mit der 14-tägigen Antikörper-Gabe gut versorgt. Daher muss man die Patienten gut informieren, in die Therapienentscheidung einbinden und motivieren, auf ihren Körper zu achten, die Belastungsfaktoren zu erlernen und entsprechend auf Notfälle zu reagieren. HAE-Patienten können wir heute ein weitgehend normales, nicht-beeinträchtigtes Leben ermöglichen. ←

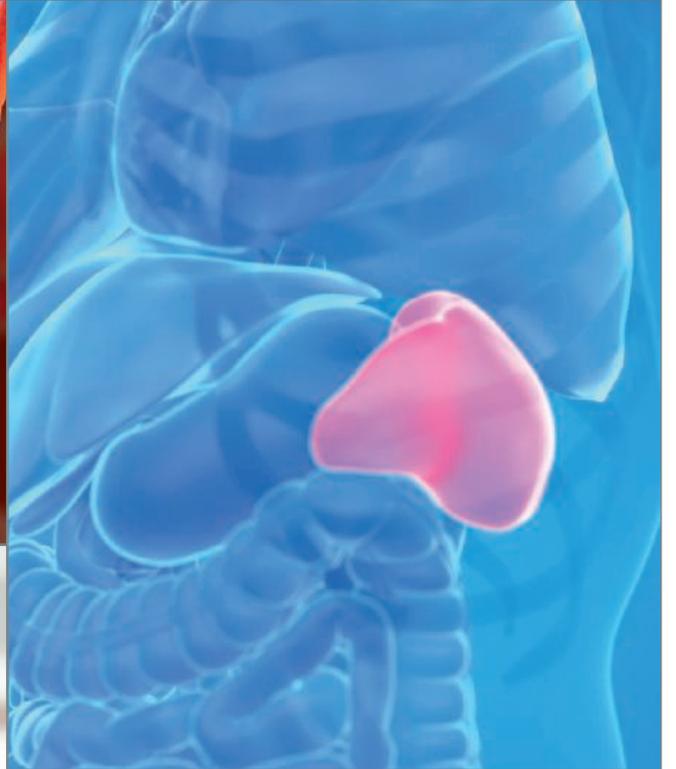
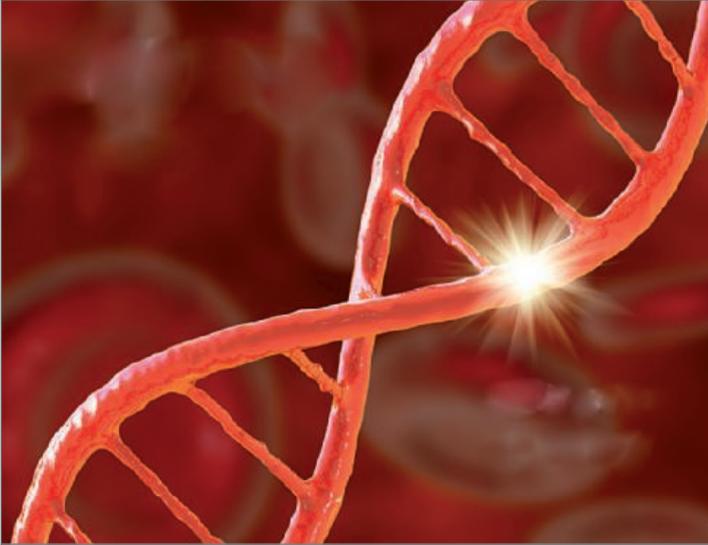


Seltene Erkrankungen häufiger erkennen

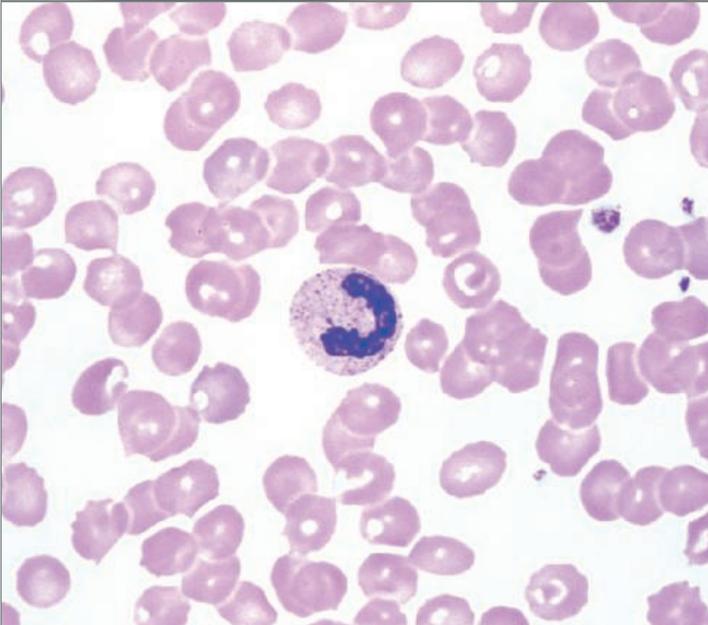
Dank www.symptomsuche.at finden Sie Seltene Erkrankungen mit ihren Symptomen online! So ist es möglich, Seltene Erkrankungen rascher zu diagnostizieren und zu therapieren – und Sie ersparen Ihren Patient:innen unnötige Irrwege.



Rare disease ribbon



Fakten



© KATERINA KON, SEBASTIAN KAULITZKI, JOSE CALVO/SCIENCE PHOTO LIBRARY, istockphoto/Tunatura

FAKTEN

Polycythaemia vera

Die Polycythaemia vera ist eine wichtige Differentialdiagnose der Polyglobulie. Das primäre Ziel der Therapie ist die Vermeidung von Symptomen und thromboembolischen Ereignissen.

Einleitung

- Polycythaemia vera ist gekennzeichnet durch eine unkontrolliert ablaufende Überproduktion von Erythrozyten.
- Medianes Alter bei Diagnose: 60 Jahre
- Neuerkrankungen: zwei pro 100.000 Einwohner/Jahr

Pathogenese

- Mutation des JAK2-Gens in 98 Prozent der Fälle
 - o JAK2 V617F – 95 Prozent
 - o JAK2 Exon 12 – ca. 3 Prozent
- Unkontrollierte Proliferation durch andauernde Aktivierung der JAK-Kinasen in hämatopoetischen Zellen

Klinische Präsentation

- gerötete Gesichtsfarbe,
- Kopfschmerzen,
- Schwindel,
- selten, aber spezifisch: aquagener Pruritus

frühe Symptome:

- Mikrozirkulationsstörungen wie Erythromelalgie, Parästhesien,
- häufige thromboembolische Ereignisse

Symptome im Krankheitsverlauf:

- Fatigueprobleme,
- Vergrößerungen der Milz

Labor

- Polyglobulie mit Vermehrung des Hb und Hämatokrits,
- Vermehrung der Leukozyten & Thrombozyten,
- endogener Erythropoetin-Spiegel oft erniedrigt

Diagnosekriterien der PV, WHO 2016

- Die Diagnose erfordert entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium.

Hauptkriterien:

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

Nebenkriterium:

- B1: Erniedrigter Erythropoetin-Spiegel

Differentialdiagnose

- Reaktive Ursachen für eine Polyglobulie sind deutlich häufiger, die wichtigsten Differentialdiagnosen sind:

• Relative Polyglobulie:

- Diuretika,
- Diarrhoe,
- Exsikkose

Sekundäre Polyglobulie:

- Chronische Lungenerkrankungen,
- kardiale Erkrankungen,
- Obesitas-Hypoventilationssyndrom,
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Andere Ursachen:

- Nierenarterienstenose,
- Paraneoplasie im Rahmen von malignen Erkrankungen

Therapie der P. vera

- Die Therapie ist symptomorientiert und soll Komplikationen reduzieren.
- Alle Patienten sollten erhalten:
 - o Plättchenaggregationshemmer (zum Beispiel ASS 100 mg/Tag),
 - o Absenken des Hämatokrits min. unter 45 Prozent mittels Aderlass.
- Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse oder stark steigender Myeloproliferation erhalten eine zytoreduktive Therapie:
 - o Hydroxycarbamid
 - o Ropoginterferon alfa-2b
- Bei Patienten ohne Ansprechen ist die Gabe von Ruxolitinib und Anagrelid möglich.

Mycosis fungoides

DIAGNOSE UND THERAPIE

Die größte Gruppe der kutanen T-Zell-Lymphome macht die Mycosis fungoides aus. Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Constanze Jonak von der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien beleuchtet Symptome, Diagnose und Therapie dieser seltenen Tumorerkrankung im Gespräch mit Sophie Fessler.

Was ist die Mycosis fungoides? Die Mycosis fungoides ist ein Subtyp der primär kutanen T-Zell-Lymphome (CTCL) und stellt gemeinsam mit dem Sézary-Syndrom deren bekannteste Vertreter dar. Sie werden beide als eigenständige Entität klassifiziert, da sie nach aktuellem Verständnis von verschiedenen T-Zell-Typen abstammen.

Wie viele Menschen sind von einer Mycosis fungoides oder einem Sézary-Syndrom betroffen? Mycosis fungoides (MF) und das Sézary-Syndrom zählen sowohl zu den seltenen Erkrankungen als auch zu den seltenen Tumorerkrankungen. Sie werden meist bei Menschen zwischen 55 und 60 Jahren diagnostiziert. Registerdaten zeigen, dass die MF mit einem Anteil von rund 39 Prozent die häufigste Form kutaner Lymphome darstellt. Die Inzidenz aller kutanen Lymphome beträgt in Europa jährlich 0,29-0,39 pro 100,000. Das Sézary-Syndrom hingegen ist sehr viel seltener als die MF und macht einen Anteil von etwa zwei Prozent aller kutanen Lymphome aus, wobei hier dann auch die primär kutanen B-Zell Lymphome enthalten sind.

Welche Symptome sind für die MF charakteristisch? Definitionsgemäß entsteht die Erkrankung durch Expansion klonaler T-Lymphozyten primär in der Haut und bleibt auch überwiegend auf diese beschränkt, weshalb hier auch Hautläsionen zuerst auffallen. Bei bis



Da für die meisten Arten von CTCL keine kurative Behandlung verfügbar ist, sollte die Therapie als wirksam und palliativ angesehen werden.

(nach Paul A. Bunn, 1994)

zu 30 Prozent der Patienten kommt es aber im Verlauf auch zu extrakutanen Manifestationen. Klinisch unterscheidet man bei der MF an der Haut die Patch-, Plaque- und Tumor-Stadien, allerdings können bei manchen Patienten Stadien übersprungen werden oder koexistieren. Die typischen Effloreszenzen sind hier rötlich schuppene Stellen bzw. Hauttumore. Patches unterscheiden sich von Plaques dadurch, dass sie nicht über das Hautniveau gehen – also nicht tastbar bzw. infiltriert sind. Es kann sich klinisch jedoch auch eine Erythrodermie, das heißt ein Erythem an über 80 Prozent der Kör-

peroberfläche, manifestieren. Die Erythrodermie wiederum ist pathognomonisch für das Sézary-Syndrom. Dieses ist durch eine Leukämie und bzw. oder die Ausschwemmung von Tumorzellen im peripheren Blut gekennzeichnet.

Wie sehen die unterschiedlichen klinischen Stadien der MF aus? Die Einteilung der klinischen Stadien erfolgt nach TNMB (T=Hauttumorstadium; N=Lymphknoten, M=Fernmetastasen; B=Blutbeteiligung). In frühen Stadien finden sich an der Haut Patches mit variabler Schuppung und Größe, lokalisiert oder generalisiert, und/oder Plaques, welche als erythematös bis bräunliche Läsionen mit irregulärer Begrenzung definiert sind. In fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung sind Tumore mit einem Durchmesser von über einem Zentimeter zu finden, sie entwickeln sich aus oder in der Nähe von bestehenden Plaques und Patches, aber manchmal auch solitär oder de novo. Etwa zehn Prozent der Patienten haben eine folliculotrope Mycosis fungoides, welche als klinische Variante mit folliculärer Betonung vorzugsweise in der Kopf-Hals-Region klassifiziert ist. Das vierte und letzte Hauttumorstadium ist die bereits erwähnte Erythrodermie – diese muss man von einem Sézary-Syndrom abgrenzen.

Wie manifestiert sich das Sézary-Syndrom? Für das Sézary-Syndrom typisch sind Erythrodermie, Lymphadenopathie und Sézary-Zellen in Haut, Lymph- →

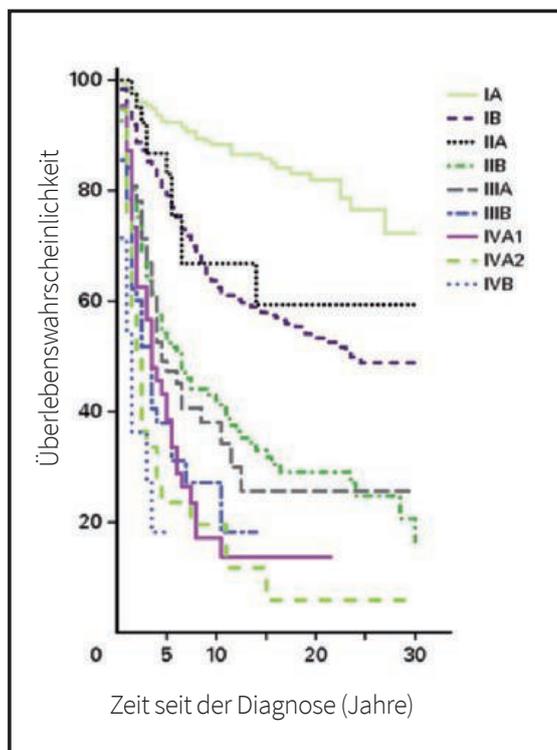
knoten und peripherem Blut mit Erhöhung der CD4⁺ T-Lymphozyten und dadurch bedingter Verschiebung der CD4⁺/CD8⁺ Ratio. Das Ausmaß der Blutbeteiligung ist für die Diagnose eines Sézary-Syndroms entscheidend. Um ein Sézary-Syndrom zu diagnostizieren, muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: absolute Sézary-Zellzahl von über 1000/μl oder erhöhte CD4⁺-T-Zellpopulation, ein CD4⁺/CD8⁺-Verhältnis von gleich oder über zehn, CD4⁺/CD7-Zellen über 40 Prozent oder CD4⁺/CD26-Zellen über 30 Prozent. Weitere klinische Merkmale eines Sézary-Syndroms sind palmoplantare Hyperkeratosen, Onychodystrophie und Alopezie.

Wie erfolgt die Diagnose der MF/SS? Die Diagnose wird auf Basis der Anamnese, des Hautbefunds, der histologischen Untersuchungen, Laboruntersuchungen sowie bildgebenden

Verfahren gestellt. In der Bildgebung kommen Lymphknotensonografie und Ganzkörper-CT zum Einsatz. Die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) erfolgt gemäß der TNMB-Klassifikation, wie bereits vorhin kurz erläutert.

Welche Differentialdiagnosen müssen beachtet werden? Die MF muss im Initialstadium von einer Small-Patch-Parapsoriasis, einer Psoriasis vulgaris, einem mikrobiellen oder atopischen Ekzem oder einer Pityriasis rosea unterschieden werden. Im Plaquestadium zählen Pseudolymphome sowie Leukämien der Haut, Lupus erythematodes tumidus, Urticaria pigmentosa oder Tinea corporis zu den Differentialdiagnosen. Und im Tumorstadium muss man MF auch von anderen kutanen T-Zell und B-Zell-Lymphomen abgrenzen. Unabdingbar ist hier die klinisch-pathologische Korrelation und auch die Abgrenzung zu entzündlichen Dermatosen kann eine Herausforderung darstellen!

Abb. 1: Überleben nach klinischem Stadium. Nach: Agar et al. J Clin Oncol, 2010; 28(31):4730-9



Wie sieht die Prognose aus? In frühen Stadien ist MF mit einer günstigen Prognose behaftet, das ist auch gleichzeitig die häufigste Verlaufsform. Bei Patienten im Stadium IA, d.h. nur Patches und Plaques mit bis zu 10 Prozent Körperoberflächenbefall, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 98 Prozent. Im Stadium IIB, welches auch exklusiven Hautbefall allerdings mit Tumoren darstellt, liegt diese Rate bei nur 56 Prozent, bei Systembeteiligung hingegen nur mehr bei 23 Prozent.

Welche Therapien stehen zur Verfügung? Patienten mit MF oder Sézary-Syndrom sollten idealerweise an einem spezialisierten Zentrum betreut werden, wo sie auch in Studien ein-

gebracht werden können. In frühen Stadien der Erkrankung werden hautgerichtete Therapien als Erstlinientherapien eingesetzt, unter anderem topische Steroide, Mechlorethamin, UVB-Bestrahlung, PUVA, Radiotherapie und Ganzhaut-Elektronenbestrahlung. Die MF ist besonders strahlenempfindlich, daher wird lokale Radiotherapie bei einzelnen dicken Plaques oder Tumoren oder bei uniläsionaler MF empfohlen. Erst mit Fortschreiten der Erkrankung werden systemische Behandlungsformen eingesetzt.

Welche systemischen Therapien werden angewendet? Zu den systemischen Therapien bei MF und dem Sézary-Syndrom zählen extrakorporale Photopherese, Interferon-α, Retinoide, Chemo- und Antikörpertherapien. Bei MF im Tumorstadium, mit viszeraler Beteiligung, bei refraktärer oder rezidivierender Erkrankung oder zur Reduzierung der Tumorlast wird eine z.B. Monochemotherapie mit Doxorubicin oder Gemcitabin empfohlen. Beim Sézary-Syndrom wird das Winkelmann-Schema angewendet, eine Kombination aus Chlorambucil, einem Alkylanz und niedrig dosiertem systemischen Prednison. Zunehmend kommen antikörperbasierte Therapien zum Einsatz, zum Beispiel mit Brentuximab-Vedotin (anti-CD30) oder Mogamulizumab (anti-CCR4). Brentuximab-Vedotin etwa ist für die Behandlung von Rezidiven und therapierefraktären CD30-positiven CTCL zugelassen. Mogamulizumab kann bei rezidivierender/refraktärer MF oder Sézary-Syndrom nach zumindest einer vorangegangenen Systemtherapie eingesetzt werden. Der Therapieansatz für kutane Lymphome ist durchwegs palliativ, da lediglich die allogene Stammzelltransplantation als kurative Option gilt, jedoch selbst mit hoher Mortalität behaftet ist. Für die Mehrheit der Patienten sind daher die obersten Behandlungsziele die Palliation und gleichzeitig die Erhaltung der bestmöglichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. ←

Hämophilie und von Willebrand Syndrom

UPDATE 2022

Hämophilie und das Von-Willebrand-Syndrom sind ähnliche Blutungsleiden, eine exakte Diagnose ist allerdings für die korrekte Behandlung wichtig.

Hämophilie, auch Bluterkrankheit genannt, ist eine X-chromosomal vererbte Blutgerinnungsstörung (Abb. 1). Faktor VIII-Mangel wird als Hämophilie A (HA), Faktor IX-Mangel als Hämophilie B (HB) bezeichnet. Die Betroffenen leiden zeitlebens an einem erhöhten Blutungsrisiko und an den damit verbundenen Komplikationen. Die Ausprägung der Blutungsneigung wird durch den Faktorplasmaspiegel bestimmt (Tab. 1). Die Blutungssymptome variieren je nach Alter und Situation.

In Österreich sind Stand 2021, 746 Betroffene im österreichischen Hämophilieregister, das von der Selbsthilfeorganisation ÖHG (Österreichische Hämophilie Gesellschaft) betrieben und von den Mitgliedern des wissenschaftlichen Beirats der ÖHG gestaltet wird, erfasst. 83 Prozent leiden an Hämophilie A, 17 Prozent an Hämophilie B.

Das von Willebrand Syndroms (VWS) ist das häufigste angeborene Blutungsleiden mit einer Prävalenz von 1: 1000. Es wird autosomal vererbt und betrifft daher im Gegensatz zur Hämophilie auch Frauen. Das VWS wird entweder durch einen Mangel an Von Willebrand Faktor (VWF) oder einen dysfunktionellen VWF verursacht (Tab. 2). Die Blutungsneigung ist variabel aber zumeist mild bis moderat. Nur beim extrem seltenen VWS Typ 3 mit vollständigem Fehlen des VWF und folglich sehr niedrigem Faktor VIII-Spiegel ist eine starke Blutungsneigung zu erwarten, ähnlich der mittelschweren bis schweren Hämophilie. Bei operativen Eingriffen muss allerdings bei allen Typen des VWS mit verstärktem Bluten und vermehrtem Blutverlust gerechnet werden.

Krankheitsbild und Blutungsspektrum

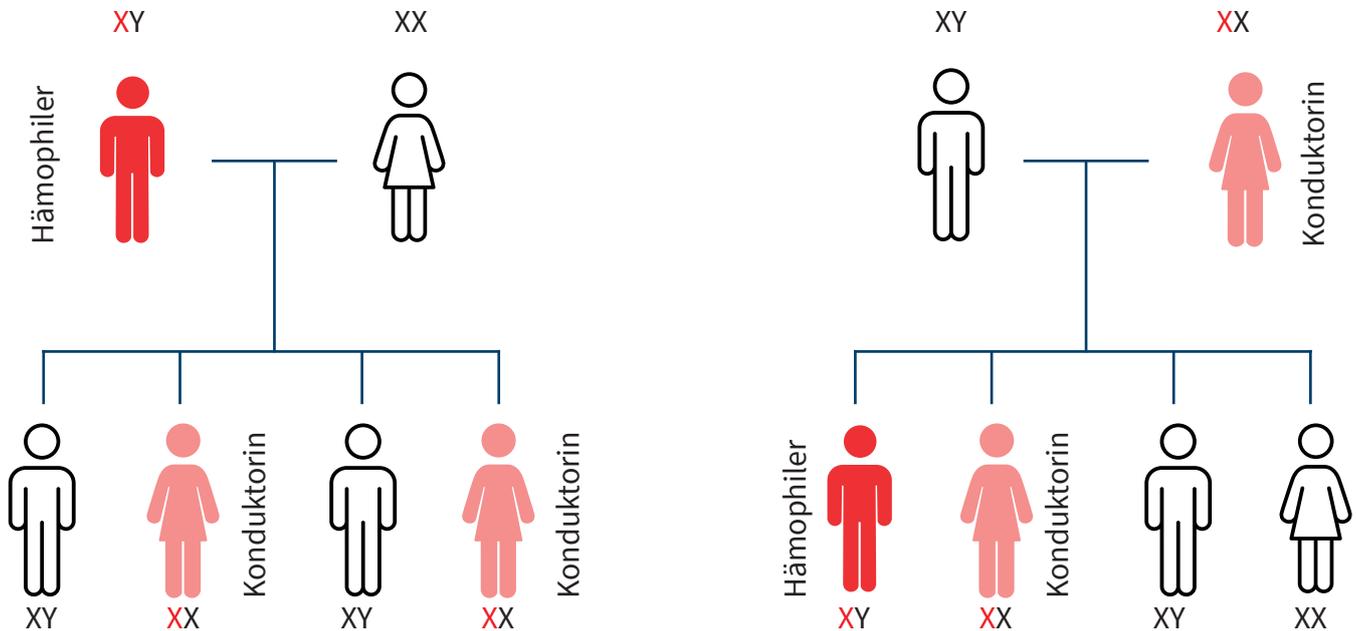
Je nach Schweregrad der Hämophilie unterscheidet sich die Ausprägung der Symptome. Von großer klinischer Relevanz ist die schwere und mittelschwere Hämophilie. Bei der Geburt können die männlichen Neugeborenen durch eine sehr große Geburtsgeschwulst, große Hämatome nach Fersenblutabnahme für die PKU-Untersuchung und starken Ikterus auffallen. Gefürchtete

intrakranielle Blutungen treten zwar häufiger im Vergleich zu nicht betroffenen Neugeborenen auf (ICH 1,9 - 3,7 Prozent hämophiles Neugeborenes versus 0,035 - 0,12 Prozent Spontangeburt am Termin), sind aber trotzdem selten, sodass auch eine vaginale Entbindung, allerdings nur an einem Krankenhaus mit entsprechender Erfahrung, möglich ist.¹ Charakteristische, vermehrte Hämatome und Mundschleimhautblutungen, durch Trauma, Zahndurchbruch etc., treten typischerweise nach einem Intervall relativer Beschwerdefreiheit erst gegen Ende des 1. Lebensjahres auf. Dies liegt auch an den Besonderheiten des Blutgerinnungssystems, mit z.B. sehr hoher von Willebrand Faktor Aktivität um die Geburt; Erwachsenenwerte werden etwa ab dem sechsten Lebensmonat erreicht. Für die Hämophilie typische Spontanblutungen mit rezidivierenden Einblutungen in tiefere Strukturen, wie Muskel und Gelenke, treten typisch bei Erwerb des freien Stands und freien Laufens auf. Später, in der Adoleszenz und bei jungen Erwachsenen, treten häufig auch renale Blutungen und Blutungen bei operativen Eingriffen auf.

Unbehandelt führt die schwere Hämophilie unweigerlich zu einer schweren Beeinträchtigung, insbesondere der Gelenke mit Schmerzen, funktioneller Einschränkung mit konsekutiver Reduktion der Lebensqualität und zu einer hohen Mortalität im frühen Erwachsenenalter. Mit konsequenter Behandlung haben Hämophile jedoch eine uneingeschränkte Lebenserwartung.

Typische Symptome des VWS sind eine Neigung zu kutanen Hämatomen, Epistaxis, Mundschleimhautblutungen, verstärkte Monatsblutungen, gastrointestinale Blutungen, verstärktes Bluten nach kleinen Verletzungen, sowie starkes Bluten und Blutverlust bei Operationen und anderen medizinischen Eingriffen. Gastrointestinale Blutungen treten besonders bei VWS Typ 2A und sehr schwer Betroffenen auf. VWF hat, neben seiner hämostatischen Wirksamkeit, Einfluss auf die endotheliale Zellproliferation und die Entwicklung fragiler Gefäßmalformationen (Angiodysplasie). Angiodysplasien im Gastrointestinaltrakt erhöhen das Risiko gastrointestinaler Blutungen.

Abb 1: X-chromosomale Übertragung der Hämophilie: Männliche Nachkommen werden als Hämophile (Erkrankte), weibliche als Konduktorinnen (Überträgerinnen) bezeichnet.



© ao. Univ.-Prof. Dr. med. Werner Streif, Dr. Caroline Bargehr

Sie finden sich bei etwa zwei bis vier Prozent der Patienten mit Subtyp 2 und 3. Bei VWS Typ 2N und 3 ist aufgrund des niedrigen FVIII-Spiegels auch mit Gelenksblutungen zu rechnen.

Diagnose

Die Hämophilie ist in ca. 30 Prozent der Fälle durch eine Neumutation bedingt. Der Ausschluss einer Hämophilie bzw. die definitive Diagnosestellung erfolgt durch Bestimmung der verlängerten APTT und Faktor VIII und IX-Aktivitätsmessung.² Die molekulargenetische Untersuchung ist für die Diagnose an sich nicht notwendig. Sie hat aber große Bedeutung zur Beurteilung des Risikos für die Entwicklung von Alloantikörpern gegen Faktor VIII/IX (Hemmkörper), die eine übliche Blutungsprophylaxe mit Faktorenkonzentraten erschweren oder überhaupt verunmöglichen. Die Identifikation weiblicher Überträgerinnen, die sehr unterschiedliche Faktorenspiegel aufweisen können, erfolgt am besten durch eine molekulargenetische Untersuchung.

Im Gegensatz zur Hämophilie ist die Diagnose und Typisierung eines VWS komplexer, aber zur adäquaten klinischen Einschätzung und Behandlung notwendig.

Die hohe Frequenz milder Blutungssymptome in der Normalbevölkerung macht es schwierig Betroffene zu identifizieren, bei denen eine Untersuchung auf das Vorliegen eines VWS sinnvoll ist.³ Hinzu kommt,

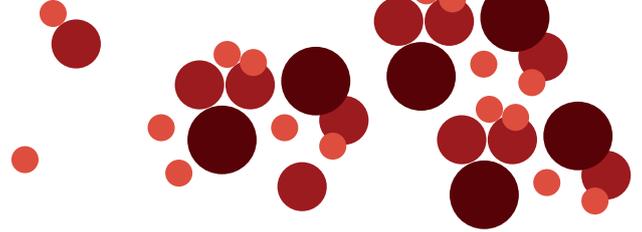
dass es keinen einfachen „Einstufentest“ zum Ausschluss eines VWS gibt (Tab. 3). Die Verwendung standardisierter Blutungsfragebögen ist etabliert und hilft mögliche Patienten herauszufiltern.

Die Bestimmung des VWF Ag alleine schließt qualitative Defekte des VWF aber nicht aus. Da VWF als Akutphaseprotein in vielen Situationen, wie Schwangerschaft, entzündlichen und infektiösen Erkrankungen vorübergehend erhöht sein kann, ist ein Ausschluss eines VWS Typ1 (leichter Mangel) bei normalem oder grenzwertigem VWF-Spiegel nicht ohne weiteres möglich. Menschen mit der Blutgruppe 0 weisen physiologischer Weise um 20 - 30 Prozent niedrigere VWF-Spiegel auf. Qualitative Defekte benötigen zur Typisierung eine aufwendige Multimeranalyse mittels Elektrophorese und eine Thrombozytenaggregation (RIPA-Test). Aufgrund dieser zeitintensiven und technisch anspruchsvollen Tests kommt der molekulargenetischen Untersuchung große Bedeutung zu. Allerdings ist das VWF-Gen ausgesprochen groß und variantenreich. Insbesondere bei mangelnder Abgrenzung des VWS Typ 1 (< 30 (-40) IE/dl) von niedrig-normalen VWF-Spiegel ((30-) 40-50 IE/dl) bleiben genetische Untersuchungen häufig ergebnislos oder ergeben unklare Varianten. →

Tab. 1: Einteilung der Hämophilie nach Schweregrad

Schwere Hämophilie:	Faktor VIII/ IX-Aktivität < 1%
Mittelschwere Hämophilie:	Faktor VIII/ IX-Aktivität 1 bis 5%
Leichte Hämophilie:	Faktor VIII/ IX-Aktivität > 5 bis 40%

© Artstock / Science Photo Library



Behandlung

Die moderne Behandlung der Hämophilie zielt darauf ab, Blutungen zu verhindern und ein sozial integriertes Aufwachsen und Leben mit Hämophilie zu gewährleisten, auch wenn ein gewisses Blutungsrisiko und damit verbundene Folgen bestehen bleiben. Die regelmäßige prophylaktische Behandlung zu Hause ist notwendig um dieses Ziel zu erreichen. Dazu ist die Einbindung der Familie und Eltern unbedingt notwendig.

Die konsequente Behandlung mit Faktorenkonzentraten ab dem Auftreten von Blutungszeichen, zumeist im Alter von acht bis 18 Monaten bewahrt Buben mit schwerer Hämophilie vor bedrohlichen Blutungen und deren Folgen.² Diese Behandlung führt jedoch, je nach genetischer Ursache der Hämophilie, in fünf bis 40 Prozent zu der Entwicklung von (Allo-)Antikörpern, sogenannten Hemmkörpern gegen den verabreichten Faktor, sodass eine übliche Prophylaxe erschwert und bei hohem Antikörpertiter (> 5 Bethesda Einheiten) verunmöglicht wird. Dieses Problem wurde auch besonders bei der Verwendung von modernen rekombinanten Faktorkonzentraten beobachtet. Viele Jahre und Jahrzehnte war die Hemmkörperausschwemmung mittels regelmäßigen meist hohen Faktor-Dosen und der etwaigen zusätzlichen Blutungsprophylaxe mittels Bypass-Präparaten (FEIBA®; NovoSeven®) die einzige erfolgversprechende Behandlung. Bei über 70 Prozent der betroffenen Bluter gelingt damit eine Hemmkörperausschwemmung.

2019 wurde der bivalente Antikörper Emicizumab (Hemlibra®) vorgestellt. Dieses Medikament, zugelassen für alle Altersgruppen mit und ohne Hemmkörper markiert einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der HA. Statt den fehlenden Faktor zu ersetzen, erfolgt die Aktivierung der Gerinnungskaskade über eine „Überbrückung“, mit Aktivierung von FIXa und X auch bei fehlenden/ „gehemmten“ FVIII. Nachteile sind, dass Emicizumab nur bei HA wirkt, die Wirkung erst nach Tagen bis Wochen eintritt und dass die begrenzte blutstillende Wirkung für „sportliche“ Kinder und Jugendliche unzureichend sein kann. Es werden für Emicizumab FVIII-Äquivalenzspiegel von 15 bis 20 Prozent angenommen. Für Hämophile mit Hemmkörper gegen FVIII ist Emicizumab „der Retter in der Not“. Zahl-

reiche weitere bivalente Antikörper sind Gegenstand intensiver Forschung.

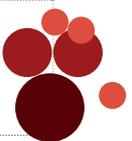
Ein weiterer Meilenstein ist die Entwicklung von Faktorkonzentraten mit verlängerter Halbwertszeit. Die HWZ-Verlängerung wird durch Fc- oder Albumin-Fusionstechnologie oder PEGylierung erreicht. Konstante Talspiegel über fünf bis 15 Prozent und Spitzenspiegel im Normalbereich sind Garant für den Schutz vor unerwarteten Blutungen und werden mit dieser Entwicklung greifbar. Während für die Hämophilie A die Verlängerung der Halbwertszeit auf das 1,5-fache momentan noch eher gering ausfällt, gelingt bei der Hämophilie B schon heute eine deutlich bessere Verlängerung, sodass FIX-Infusionen einmal pro Woche oder in noch längeren Intervallen genügen, um einen FIX-Spiegel im Zielbereich zu erlangen. In der Behandlung der HB haben sich daher HWZ-verlängerte Konzentrate durchgesetzt.

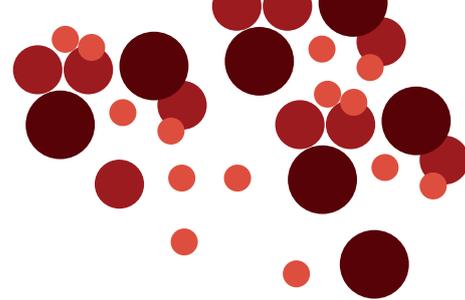
Die Behandlung des VWS unterscheidet sich nach VWS-Typ, sowie nach Schweregrad und Lokalisation der Blutung.⁴ Das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (TXA), das auch als universelles Hämostyptikum sehr gut adjuvant bei Hämophilie eingesetzt werden kann, ist besonders wirksam bei Schleimhautblutungen. Geeignet ist TXA bei Blutungen im HNO- und Zahnbereich.⁵ Es hat sich auch in zahlreichen Situationen einschließlich Geburtshilfe und Operationen am Herzen bewährt. Bei durch VWS Typ 1 verursachten Menorrhagien kann eine Kombination von TXA mit Östrogen/ Progesteron Präparaten oder IUDs Blutungen reduzieren oder stoppen und zur Erhaltung stabiler Hämoglobinkwerte beitragen.

Desmopressin (DDAVP) ist ein synthetischer Abkömmling von Vasopressin und eignet sich besonders zur Behandlung einer leichten Blutung bei leichter HA, VWS Typ 1 und niedrigen VWF-Spiegel. Hämostatisch wirkt Desmopressin über eine Freisetzung des im Endothel gespeicherten VWF, einen Anstieg des FVIII und eine direkt stimulierende Wirkung auf die Thrombozyten. Bei wiederholten Gaben ist mit einer Tachyphylaxie schon nach wenigen Gaben (weniger als drei) und einem damit einhergehenden Verlust der hämostatischen Wirkung zu rechnen. Während bei Patienten mit normal-niedrigen VWF mit konstant gutem Ansprechen zu rechnen ist, reagieren Patienten mit →

Tab. 2: Einteilung des Von Willebrand Syndroms

	Häufigkeit	Vererbung	Blutungsneigung
Quantitative Defekte Typ 1 (VWF vermindert) Typ 3 (VWF fehlt; FVIII ↓↓)	60 - 90% 1 %	autosomal dominant autosomal rezessiv	variabel (moderat bis) schwer
Qualitative Defekte Typ 2 A, B, C, M Typ 2 N (FVIII ↓)	10 - 30%	autosomal dominant autosomal rezessiv	variabel variabel





Hämophilie und von Willebrand Syndrom

VWS Typ 1 variabel. Bei Typ 3 ist Desmopressin unwirksam; bei Typ 2B kann Desmopressin eine Thrombopenie verstärken. Die Wirksamkeit soll daher vor der ersten therapeutischen Anwendung ausgetestet werden.

Desmopressin kommt als prophylaktische und therapeutische Maßnahme in Frage. Es kann intravenös und intranasal verabreicht werden. Die empfohlene intravenöse Dosis ist gewichtsabhängig und beträgt 0,3 – 0,4µg/kg. Desmopressin Nasenspray ist zurzeit in Österreich nicht verfügbar. Bei schweren Blutungen mit relevantem Blutverlust soll Desmopressin aufgrund der potenziellen Interaktion mit einer möglicherweise notwendigen Volumengabe nicht verabreicht werden. Die Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr (Flüssigkeitsrestriktion für 24 Stunden), der Elektrolyte im Blut (hyponatriämische Anfälle) sind insbesondere bei wiederholten Gaben wichtig. Desmopressin soll Kindern unter zwei Jahren, Patienten mit Anfallsleiden, Schwangeren und Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Nierenerkrankungen nicht verabreicht werden.

Diskussionen zur Therapie

Das moderne Konzept der umfassenden Betreuung von Hämophilen verlangt durch Leit- und Richtlinien gestützte individualisierte Behandlungskonzepte. Die Dachgesellschaft der deutschsprachigen Hämostaseologen, die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung hat dazu Vorschläge entwickelt.⁶

Für die Behandlung der HA wird die baldige Zulassung eines Faktorkonzentrates mit deutlich verlängerter HWZ (BIV001 (rF-VIII-Fc-VWF-XTEN)), analog zur HB, erwartet.

Neue Medikamente, die eine Rekompensation des Gerinnungssystems erlauben, stehen ebenfalls vor der Zulassung, wie Anti-Tissue-Factor-Pathway Inhibitoren oder sind in Entwicklung, wie Anti-Antithrombin (siRNA; Fitusiran).

Die Gentherapie für Hämophile im Alter von über 18 Jahren zeigt vielversprechende Ergebnisse. Dazu wird die „B-domain deleted“ FVIII respektive die „gain of function Variante Padua“ des FIX in den Vektor eingeschleust. Mittels Adenoviren als Vektoren infizierte Leberzellen produzieren anschließend den fehlenden Faktor. Der behandlungsbedingte Anstieg der Leberfunktionsproben kann mittlerweile durch die prophylaktische Gabe von Kortison gut beherrscht werden. Das individuelle Ansprechen, die erzielbaren Faktorspiegel, genauso wie die Dauer der Faktorproduktion, die auch von der Überlebenszeit der infizierten Leberzellen abhängt, sind aber nicht vorhersehbar und höchst variabel. Eine Integration ins Genom ist mit der aktuellen Technik nicht vollständig auszuschließen. ←

ao. Univ.-Prof. Dr. med. Werner Streif, Dr. Caroline Bargehr
Department für Pädiatrie 1, Medizinische Universität
Innsbruck (MUI)

Literatur

1. Streif W et al. *Perinatal Management of Haemophilia. Hamostaseologie.* 2020;40(2):226-32.
2. Pabinger I et al. [Treatment of haemophilia in Austria]. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2015;127 Suppl 3:S115-30.
3. James PD et al. *ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood advances.* 2021;5(1):280-300.
4. Connell NT et al. *ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood advances.* 2021;5(1):301-25.
5. Pabinger I et al. *Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. Wiener klinische Wochenschrift.* 2017;129(9-10):303-16.
6. Eichler H et al. [Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren]. *Hamostaseologie.* 2019.

Abkürzungen

HA	Hämophilie A
HB	Hämophilie B
FVIII	Faktor VIII
FIX	Faktor IX
pdFVIII/IX-Konz.	aus Plasma hergestelltes Faktor VIII/IX-Konzentrat
rFVIII/IX-Konz.	Rekombinantes FVIII/IX-Konzentrat
ehlFVIII/IX-Konz.	Faktor VIII/IX-Konzentrat mit verlängerter Halbwertszeit
VWF	von Willebrand Faktor
VWS	von Willebrand Syndrom

Tab. 3: Rationale Stufendiagnostik und Typisierung des Von Willebrand Syndrom

• Blutungsanamnese:	standardisierter Fragebogen / Blutungsscore z.B. ISTH-BAT*; PBAC**; PBQ***
• Blutgruppe: BG 0	20 – 30% niedrigeren VWF
• Faktor VIII: VWS Typ 2N , Typ 3	niedriger FVIII-Spiegel?
• VWF-Antigen (VWF-Ag)	> 30-40 IE? Normal niedriger VWF?
• VWF-Aktivität	Qualitativer Defekt?
• VWF-Multimerenanalyse	Qualitativer Defekt?
• RIPA (Plättchenaggregation)	Unterscheidung zwischen Typ 2A und 2B?
• Molekulargenetik:	als Suchtest nicht geeignet!

* (ped) ISTH-BAT = (pediatric) International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool. Allgemeiner Fragebogen für Kinder und Erwachsene mit Blutungsneigung zur Diagnose eines VWS

**PBAC = Pictorial Blood Assessment Chart, Fragebogen für Frauen im gebärfähigen Alter zur Beurteilung verstärkter Monatsblutungen

***PBQ= Pediatric Bleeding Questionnaire, Fragebogen für Kinder

Kleinwuchs in der kinderendokrिनologischen Spezialambulanz

DIAGNOSTIK, NEUE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN UND THERAPIEOPTIONEN

In der komplexen Regulation des Längenwachstums spielen zahlreiche Faktoren zentrale Rollen. Durch Fortschritte im Bereich der genetischen Testung zeichnet sich ein Paradigmenwechsel in der Kleinwuchsbehandlung ab.

Physiologie des Wachstums

Wachstum ist ein Prozess, der intrauterin beginnt und mit dem Schluss der Wachstumsfugen im Teenageralter endet. Um den Wachstumsverlauf darzustellen, werden einzelne Größenmessungen auf Wachstumskurven (=Perzentilenkurven) eingezeichnet. Bis zur Vollendung des 2. Lebensjahres sind diese Perzentilenkurven auf einen internationalen WHO-Standard genormt (WHO Growth charts: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>). Ab dem 3. Lebensjahr ist es wichtig Perzentilenkurven bezogen auf Geschlecht und ethnischen Hintergrund zu verwenden.

Das physiologische Wachstum ist zu verschiedenen Lebensphasen von verschiedenen Faktoren unterschiedlich stark abhängig. Intrauterin spielt vor allem der mütterliche Ernährungsstatus, die plazentare Versorgung und das Angebot an insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors IgF-1 und IgF-2) und Insulin eine entscheidende Rolle. Postnatal ist anfänglich ebenso die Nährstoffversorgung der treibende Faktor, während das Schilddrüsenhormon und ab dem 6. Lebensmonat langsam das Wachstumshormon (GH, growth hormone) zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Mit Beginn der Pubertät folgt der letzte große Wachstumsschub vor allem unter dem Einfluss der Sexualhormone.

Die hormonelle Regulation des Längenwachstums unterliegt zu einem großen Teil dem Einfluss der GH-IgF-1-Achse. Die Sekretion von GH erfolgt pulsatil aus dem Hypophysenvorderlappen über Steuerung des hypothalamischen „Growth Hormone Releasing Hormone“ (GHRH). GH entfaltet seine Wirkung zum einen direkt an der Wachstumsfuge aber vor allem an der Leber, wo es die Sekretion von IgF-1 und dessen Bindungsprotein IGF-BP-3 bewirkt. IgF-1 wirkt dann wiederum wachstumsfördernd am Knochen unter Einfluss von GH. Durch die kurze Halbwertszeit und das pulsatile Sekretionsmuster von GH ist eine basale Bestimmung von GH nicht sinnvoll. Die Messung des stabileren IgF-1 und IGF-BP3 kann als indirektes Maß für die GH-Versorgung herangezogen werden.

Neben dem GH-IgF-1 System spielen andere hormonelle (Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Sexualhormone), parakrine, genetische und nutritive Faktoren sowie Zytokine ebenso zentrale Rollen in der komplexen Regulation des Längenwachstums. →

Definitionen

Definitionsgemäß spricht man von „Kleinwuchs“ bei einer Körperlänge < -2 SDS (standard deviation score) bezogen auf Geschlecht, Alter und Population ($\leq 2,3$ Perzentile). Eine Wachstumsabklärung ist außerdem indiziert, wenn die Größe unter dem genetischen Zielbereich liegt (Box 1), ein Abfallen der Wachstumsgeschwindigkeit zu sehen ist oder ein dysproportioniertes Wachstum vorliegt.

Diagnostik

Am Anfang jeder Wachstumsabklärung steht das Eintragen sämtlicher auxologischen Daten auf der passenden Perzentilenkurve. Das genetische Potential und somit die genetische Zielgröße wird anhand der Elterngröße und des Geschlechts des Kindes berechnet. Ist ein Kind bereits zum Zeitpunkt der Geburt klein spricht man von SGA (small for gestational age), wiederum definiert als Geburtslänge oder Geburtsgewicht < -2 SDS.

Um die Körperproportionen zu bestimmen werden Armspanne und das Verhältnis von Sitzhöhe zur subischialen Beinlänge erhoben. Anhand eines Röntgens der linken Hand lässt sich das Knochenalter bestimmen. Bei dysproportioniertem Wachstum kann ein kompletter röntgenradiologischer Skelettstatus gerechtfertigt sein um etwaige Skelettdysplasien zu identifizieren. Zur Vervollständigung der Basisabklärung zählt eine laborchemische Untersuchung zum Ausschluss von Systemerkrankungen (Zöliakie, Zystische Fibrose, chronische Niereninsuffizienz, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Anämie etc.) und die Messung von IgF-1 und IGFBP3.

Ursachen

Etwa 60-80 Prozent aller kleinen Kinder < -2 SDS fallen laut Schätzungen in die große Gruppe des idiopathischen Kleinwuchses. Definitionsgemäß kann bei dieser Kleinwuchsform weder eine systemische, hormonelle, chromosomale noch psychosoziale Störung gefunden werden. Eine weitere Subkategorisierung erfolgt anhand auxologischer Parameter und Bestimmung des Knochenalters in Kinder mit familiären Kleinwuchs und Kinder mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät (CDGP = constitutional delay of growth and puberty).

Schätzungen nehmen an, dass bei Kindern mit „idiopathischem Kleinwuchs“ in 25-40% der Fälle ein zugrundeliegender genetischer Defekt identifiziert werden könnte. Etwa 1/3 der kleinwüchsigen Kinder haben zumindest einen Elternteil, der ebenso klein ist, sodass die Erwachsenengröße, trotz Abweichen der Größe < -2 SDS im genetischen Zielbereich liegt. Diese Art des Kleinwuchses wird als „familiär“ klassifiziert und wurde lange Zeit als Normvariante eingestuft. Es ist jedoch naheliegend, dass eine Vielzahl dieser Kinder genetische Defekte tragen, die autosomal-dominant von ihrem kleinen Elternteil vererbt wurden. Au-

ßerdem werden oft vorliegende Dysproportionen nicht entdeckt und somit Skelettdysplasien als „idiopathisch“ fehldiagnostiziert. Deshalb darf auf die Messung der Körperproportionen auch bei optisch wenig oder gar unauffälligem Erscheinungsbild nicht verzichtet werden.

Ein kleinwüchsiges Kind mit milder oder gar ohne Dysproportion könnte zum Beispiel eine heterozygote Mutation im *NPR2* Gen tragen. *NPR2* codiert für den Rezeptor des Typ C Natriuretischen Peptids (CNP) an Knorpelzellen der Wachstumsfuge. Untersuchungen zeigten, dass wohl 2% aller „idiopathischen“ Kleinwüchse eigentlich eine Mutation im *NPR2* Gen haben; weitere 2-15% weisen heterozygote Defekte im *SHOX* Gen auf. Das *SHOX* Gen sitzt am distalen Ende des kurzen Arms von Chromosom X und Y. *SHOX*-Mutationen sind dosisabhängig und somit in ihrer klinischen Ausprägung sehr variabel. Auch die Kleinwuchskomponente im Syndromkomplex des Ulrich-Turner Syndroms wird maßgeblich durch die funktionell heterozygote *SHOX*-Deletion verursacht.

Da andere klinische Merkmale eines Ulrich-Turner Syndroms häufig fehlen oder subtil ausgebildet sein können (z.B. aufgrund eines Turner-Mosaiks), ist eine Karyotypisierung bei jedem Mädchen mit Kleinwuchs obligat.

Unverkennbar ist die Dysproportion bei der Achondroplasie, welche durch aktivierende Mutationen im *FGFR3* Gen verursacht werden. Die-

se Kinder haben stark verkürzte Oberschenkel und Oberarme (= Rhizomelie), eine Lendenlordose sowie kurze Finger und Zehen (Brachydaktylie) bei verhältnismäßig großem Gesichtsschädel sowie eine typische Fazies mit Sattelnase und prominenter Stirn. Weiters können neurologische Symptome vorliegen, zum einen durch eine Foramen magnum Stenose und später im Erwachsenenalter durch Spinalkanalstenosen im Bereich der Lendenwirbelsäule. Die genetische Analyse dient in diesem konkreten Fall meist lediglich der definitiven Diagnosebestätigung.

Bei der Hypochondroplasie ist die Dysproportion deutlich subtiler ausgeprägt, da die Mutationen im *FGFR3* Gen weniger aktivierend sind als bei Achondroplasie. Die betroffenen Kinder deutlich größer (Endgröße zwischen 123-165 cm), weniger stark dysproportioniert und haben keine dysmorphen Gesichtszüge oder neurologischen Probleme.

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen des Kleinwuchses sind umgangssprachliche „Spätentwickler“ – also Kinder mit CDGP.

Auf die Messung der Körperproportionen darf auch bei optisch wenig auffälligem oder unauffälligem Erscheinungsbild nicht verzichtet werden.

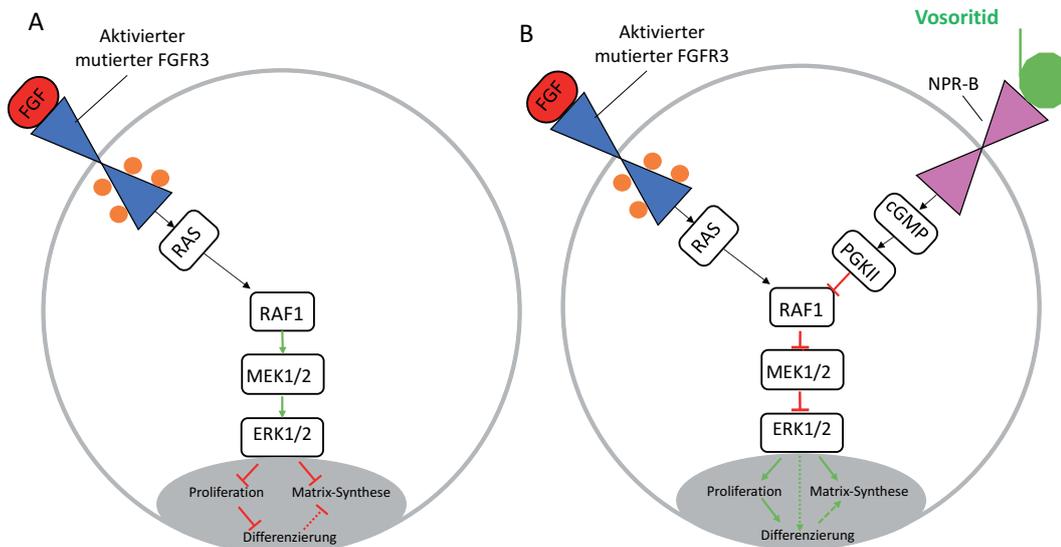
Box 1: Berechnung der genetischen Zielgröße:

Mädchen: $(\text{Größe des Vaters} - 13\text{cm}) + (\text{Größe der Mutter cm}) / 2$

Jungen: $(\text{Größe des Vaters} + 13\text{cm}) + (\text{Größe der Mutter cm}) / 2$

Familiärer Zielbereich: Zielgröße $\pm 8,5$ cm

Abb. 1: Wirkmechanismus von Vosoritid in Chondrozyten



A: Die aktivierende Mutation im *FGFR3* hat eine hemmende Wirkung auf die Chondrozyten.

B: Vosoritid wirkt der FGFR3-induzierten Hemmung durch die Bindung an den natriuretischen Peptidrezeptor B (NPR-B) und anschließender Hemmung der RAF-1-Serin/Theorin-Proteinkinase entgegen.

Die Abgrenzung zu anderen Ursachen ist deshalb so wichtig, da es sich um eine Normvariante handelt und diese Diagnose sehr häufig ist. Typischerweise sind die Betroffenen männlich und stellen sich zwischen dem 10.-13. Lebensjahr vor, wenn der Größenunterschied zu Gleichaltrigen durch den verspäteten pubertären Wachstumsschub immer deutlicher wird. Die Betroffenen haben ein retardiertes Knochenalter und sind prä- oder erst beginnend pubertär. Häufig lässt sich auch eine familiäre Komponente für den späten Pubertätseintritt erheben. Oftmals kann es schwer sein diese „Spätentwickler“ von Kindern mit Wachstumshormonmangel abzugrenzen. Kinder mit CDGP haben in der Regel jedoch normwertige IgF-1 Werte, was einen Wachstumshormonmangel praktisch ausschließt. Wichtig ist jedoch jene IgF-1 Referenzwerte heranzuziehen, welche dem Knochenalter und nicht dem chronologischen Alter entsprechen.

Im Gegensatz zur allgemeinen Auffassung sind endokrinologische Störungen insgesamt selten ursächlich für Kleinwuchs. Zu den endokrinen Ursachen zählen die Hypothyreose, der Hyperkortisolismus (Morbus Cushing) und - die wohl am häufigsten mit Kleinwuchs in Verbindung gebrachte Ursache - der Wachstumshormonmangel.

Kinder mit kongenitem Wachstumshormonmangel sind nicht nur klein, sondern können auch postnatale Hypoglykämien, einen Ikterus prolongatus oder weitere hypophysäre Hormonsausfälle aufweisen. Der angeborene Wachstumshormonmangel wird durch strukturelle Anlagenfehler im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus (z.B. septooptische Dysplasie, ektopy Neurohypophyse) oder durch genetische Defekte (*PROPI*, *GHI*, *GHRHR* etc.) verursacht.

Erworbene Formen entstehen meist durch raumfordernde Prozesse im Bereich der Hypophyse (z.B. Kraniopharyngeom, Keimzelltumore, Hypophysenadenom), infiltrative granulomatöse Erkrankungen, Traumen (intrazerebrale Blutung, Schädelhirn-Trauma, Operationen) oder ZNS-Infektionen. Die häufigste Ur-

sache stellt jedoch der idiopathische Wachstumshormonmangel dar, welcher definitionsgemäß ohne andere hypophysäre Ausfälle und ohne strukturelle Auffälligkeiten im Bereich der Hypophyse auftritt.

Die Diagnose des Wachstumshormonmangels bedarf großer Erfahrung, da es keine Goldstandard-Untersuchung gibt. Vielmehr basiert die Diagnose auf der Kombination von reduzierter Wachstumsgeschwindigkeit (+/- Kleinwuchs), retardiertem Knochenalter, erniedrigtem IgF-1 (oder IgFBP3 bei Kindern <2 Jahren) und pathologischen Wachstumshormonstimulationstests.

Für die Diagnose des idiopathischen Wachstumshormonmangels sind zwei pathologische Wachstumshormonstimulationstests gefordert, während bei organischen, oder schweren strukturellen Auffälligkeiten im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich und beim Vorliegen weiterer hypophysärer Hormonausfälle ein pathologischer Wachstumshormonstimulationstest ausreichend ist. Durch die Forderung von zwei pathologischen Stimulationstests sollen falsch positive Ergebnisse minimiert werden. Wichtig ist sich stets in Erinnerung zu halten, dass diese Stimulationstests aufgrund ihrer schlechten Reproduzierbarkeit und Abhängigkeit von multiplen Faktoren (BMI, Pubertätsstatus, Test-Assays) nicht beweisend für einen Wachstumshormonmangel sind und diese sollten daher nur bei hochgradigem Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel durchgeführt werden. Aktuell wird empfohlen einen maximalen stimulierten Wachstumshormonwert < 7 ng/ml als pathologisch einzustufen. Um die Spezifität von Wachstumshormonstimulationstests zu verbessern, sollten präpubertäre Mädchen ab 9 Jahren und präpubertäre Jungen ab 10 Jahren mit Sexualhormonen vorbehandelt („geprimed“) werden. Durch dieses künstlich geschaffene pubertäre Milieu (=Priming) erreichen insbesondere Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung meist einen ausreichend hohen GH-Anstieg und werden somit nicht fälschlicherweise als wachstumshormondefizitär eingestuft. Wie und ab wann geprimed werden soll ist nicht standar- →

disiert. Weit verbreitet ist die intramuskuläre Verabreichung von 100mg Testosteron 7-10 Tage vor der Testung bei präpubertären Jungen bzw. 10-20µg Ethinylöstradiol oder 2mg β -Östradiol 2-3 Tage vor der Testung bei präpubertären Mädchen.

Reversibilität des idiopathischen Wachstumshormonmangels

Im Falle eines echten Wachstumshormonmangels bestünde eine lebenslange Therapieindikation, da selbst nach Abschluss des Längenwachstums das GH in Stoffwechselprozesse (Körperzusammensetzung, Lipide, Knochen) eingreift. Seit über 30 Jahren wird jedoch bereits das Phänomen des sogenannten „GHD reversal“ beobachtet, also die Reversibilität eines isolierten Wachstumshormonmangels im Laufe des Wachstums. Die Wahrscheinlichkeit eines „GHD reversal“ ist am größten bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel, wurde jedoch auch bei Kindern mit einem weiteren hypophysären Hormonausfall und kleinen strukturellen Veränderungen beschrieben (z.B. ektope Neurohypophyse oder Hypophysenhypoplasie). Deshalb sehen die aktuellen Leitlinien eine abermalige Testung dieser Patientengruppe bei Erreichen der finalen Endgröße vor ($< 2\text{cm}$ Wachstumsgeschwindigkeit/Jahr) vor. Unsere Arbeitsgruppe hat kürzlich eine Metaanalyse veröffentlicht, wo gezielt Reversibilitätsraten für Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel analysiert wurden. Abhängig vom verwendeten Cut-off-Wert ergab sich eine 55-80% ige Wahrscheinlichkeit, dass diese Patientengruppe spätestens im jungen Erwachsenenalter keinen Wachstumshormonmangel mehr hat. Beinahe 50% wiesen bereits nach Einsetzen der Pubertät keinen Wachstumshormonmangel mehr auf. Letztere Beobachtung postuliert, dass es zu einer Nachreifung der GH-IgF-1 Achse durch den Einfluss der Sexualhormone kommt und somit eine Vielzahl dieser Kinder wohl eher zum Spektrum der konstitutionellen Entwicklungsverzögerer zählen. Die zweite Hypothese stützt sich auf die oben erwähnte Fehleranfälligkeit von Wachstumshormonstimulationstests, sodass angenommen werden muss, dass bei manchen Patienten die Diagnose des Wachstumshormonmangels im Kindesalter schlicht und weg falsch war.

Eine neuerliche Reevaluierung des GH-Status nach Eintreten der Pubertät in dieser Patientengruppe wäre sinnvoll und wird von vielen Zentren bereits praktiziert.

Neue Therapieoptionen

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Kleinwuchs waren lange auf den Einsatz von rekombinantem humanen Wachstumshormon (rhGH) beschränkt. Dadurch kam es zu Therapieversuchen mit rhGH bei Patientengruppen, die per se keinen Wachstumshormonmangel haben. Neben dem echten Wachstumshormonmangel ist eine Behandlung mit rhGH bei folgenden Krankheitsbildern zugelassen:

- Kinder nach SGA-Geburt mit einer Größe $< -2,5$ SDS und fehlendem Aufholwachstum bis zum 4. Lebensjahr
- Chronisches Nierenversagen
- Ulrich-Turner Syndrom

- Prader-Willi-Syndrom
- SHOX-Defizienz
- Noonan-Syndrom

Traditionell muss rhGH einmal täglich subkutan verabreicht werden. Die Effektivität einer Wachstumshormontherapie ist umso besser je größer das Potential für präpubertären Größenzugewinn ist. Ein Therapiebeginn im peri- bzw. pubertären Alter muss somit stets kritisch beleuchtet werden. In allen Fällen, besonders bei Indikationen außerhalb des echten Wachstumshormonmangels, ist eine Reevaluierung der Therapie nach dem 1. Therapiejahr empfehlenswert. Schließlich handelt es sich zum einen um eine invasive Therapie für das Kind (täglich subkutane Injektionen) und zum anderen um ein teures Medikament, wodurch hohe Kosten für das Gesundheitssystem erzeugt werden.

Eine neue Entwicklung stellen langwirksame Wachstumshormonpräparate dar, welche nur 1x wöchentlich verabreicht werden müssen. Im Februar 2022 erhielt Somatrogen® als erstes Präparat die Zulassung durch die EMA ab einem Alter von 3 Jahren und wird voraussichtlich ab Herbst 2022 in Österreich verschreibbar sein.

Seit Ende des Jahres 2021 steht nun erstmals mit Vosoritid (Voxzogo®), ein Medikament zur Behandlung der Achondroplasie ab dem 2. Lebensjahr, zur Verfügung. Vosoritid ist ein CNP-Analogon und wirkt dem wachstumshemmenden Effekt der FGFR3 Überaktivierung entgegen (s. Abb.1). Die Therapie muss täglich subkutan verabreicht werden. In der Zulassungsstudie war der Größenzugewinn pro Jahr um 1,6 cm größer als in der Placebogruppe. Dieser Effekt konnte in der darauffolgenden Extension Studie auch im 2. Behandlungsjahr aufrecht erhalten werden. Langzeitdaten über den weiteren Wachstumsverlauf gibt es noch nicht; normale Endgrößen und Proportionen werden aber auch mit Vosoritid nicht erreicht werden können. Da Betroffene jedoch durch ihre kurzen Arme und den schweren Kleinwuchs im täglichen Leben sehr beeinträchtigt sein können (z.B. selbständige Körperpflege), ist auch ein nur mäßig ausgeprägter wachstumsfördernder Effekt für diese Kinder von großer Bedeutung.

Zusammenfassung

Durch rasante Fortschritte im Bereich der genetischen Testung hat sich in den letzten Jahren ein eindeutiger Paradigmenwechsel in der Kleinwuchsbehandlung abgezeichnet. Während die Abklärung eines möglichen Wachstumshormonmangels lange im Vordergrund stand, versucht man nun auch Prozesse in der Wachstumsfuge selbst zu verstehen und so gezielte Behandlungsstrategien zu entwickeln. Die Markteinführung von Vosoritid läutete diese neue Ära ein und es ist zu erwarten, dass dies nur der Beginn war.

Literatur bei den Verfassern

Dr. Elisabeth Laurer, Univ. Prof. Dr. Wolfgang Högler
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kepler
Universitätsklinikum Linz