

S

Spezial

Österreichische  
Ärztezeitung



# RARE DISEASES

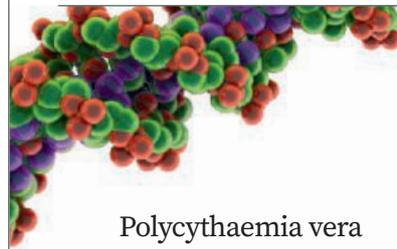
# Inhalt

<b>Editorial</b>	5
Dr. Erwin Rebhandl	
<b>„Ein langfristiges Commitment“</b>	6
Interview Dr. Christian Wörgetter	
<b>Seltene endokrin bedingte Wachstumsstörungen</b>	8
Wachstumshormonmangel	
<b>Progressive familiäre intrahepatische Cholestase</b>	12
Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten	
<b>Polycythaemia vera</b>	16
Update	
<b>Lysosomale Speicherkrankheiten</b>	18
Steckbriefe	
<b>„Diagnosezeit verkürzen“</b>	22
Interview Dr. Erwin Rebhandl	
<b>Seltene Erkrankungen in der Hämatologie</b>	23
Hämophilie und von Willebrand Syndrom	



## Progressive familiäre intrahepatische Cholestase

Die PFIC, eine Gruppe seltener angeborener Lebererkrankungen, manifestiert sich häufig schon im Säuglingsalter. *Seite 12*

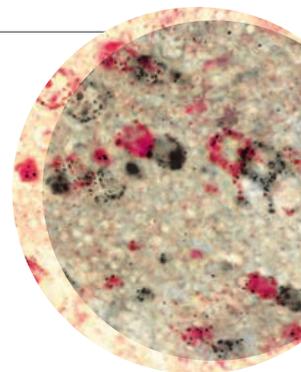


## Polycythaemia vera

Polycythaemia vera ist durch eine übermäßige Produktion von roten Blutkörperchen im Knochenmark gekennzeichnet, neu ist die Entwicklung von gut verträglichen Langzeit-Therapien. *Seite 16*

## Lysosomale Speicher- krankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten sind klinisch vielfältig, eine Reihe von ihnen können mittels Enzymersatztherapie wirksam behandelt werden. *Seite 18*



© Dennis Kunkel Microscopy / Science Photo Library, Kateryna Kon / Science Photo Library, Jose Calvo / Science Photo Library

**Impressum: Medieninhaber und Verleger:** Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 28.300 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe // Wissenschaftliche Leitung:** Dr. Erwin Rebhandl // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Anzeigenleitung** Österreichische Ärztezeitung: Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter // **Nachdruck und Wiedergabe,** auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Thom Leach / Science Photo Library // **Mit freundlicher Unterstützung von:** Albireo, Alnylam, AM Plus, AOP Health, Böhringer Ingelheim, Chiesi, Pfizer und Sanofi. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf Seite 27 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 Kolleg\*innen,

Laut WHO werden 6.000–8.000 Erkrankungen als selten eingestuft, über 50% davon betreffen Kinder. In Österreich leiden ca. 400.000 Menschen an einer seltenen Erkrankung. Diese sind im Einzelfall oft schwer richtig zu diagnostizieren. Viele Patient\*innen berichteten, dass eine Diagnosestellung auf dem Gebiet der Seltenen Erkrankungen oft Jahre gedauert hat. Dieser Umstand bedeutet meist oft einen beschwerlichen, mühsamen und mitunter langen Irrweg durch das Gesundheitssystem, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Die Betroffenen haben nicht klar zuordenbare Symptome, die Unsicherheit und Ratlosigkeit belasten zusätzlich auch noch die Psyche. Zudem bedeutet ein langer Weg zur Diagnose auch, dass eine etwaige Therapie erst sehr viel später begonnen werden kann.

Allgemeinmediziner\*innen kommen durchschnittlich ein bis zweimal im Jahr mit Seltenen Erkrankungen in Berührung, gerade deswegen ist es wichtig, Ärzt\*innen bei einer raschen Diagnosefindung zu unterstützen.

Online gibt es unterstützende Tools, die vor allem Allgemeinmediziner\*innen, Internist\*innen und Pädiater\*innen bei der Diagnosestellung unterstützen sollen. Unter anderen gilt die Datenbank [www.symptomsuche.at](http://www.symptomsuche.at) von AM PLUS als hilfreiches Werkzeug, um Patient\*innen unnötiges Warten und Leiden zu ersparen. Verdachtsfälle frühzeitig zu erkennen, bei



unklaren Symptomen an Seltene Erkrankungen zu denken und dementsprechend an Spezialist\*innen 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 wieder einen Streifzug durch das Gebiet der Orphan Diseases machen. Ich bedanke mich bei allen Autorinnen und Autoren für die hervorragende Arbeit.

Dieses Jahr finden Sie die seltenen Krankheitsbilder der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC), der Hämophilie, die Polycythaemia vera, die Lysosomale Speichererkrankungen, sowie Wachstumshormonstörungen. 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

AM PLUS  
Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit

## Seltene Erkrankungen häufiger erkennen

Dank [www.symptomsuche.at](http://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



Interview Dr. Christian Woergetter

# Ein langfristiges Commitment

Weshalb er den Vorsitz im Standing Committee für Seltene Erkrankungen der PHARMIG übernommen hat und wieso ihm das Engagement für diesen Bereich wichtig ist, erklärt Dr. Christian Woergetter, Managing Director der Chiesi Pharmaceuticals GmbH, im Gespräch mit Sophie Fessler.

**W**arum liegt Ihnen der Bereich der Seltenen Erkrankungen so besonders am Herzen? Mir ist es sowohl beruflich als auch persönlich ein großes Anliegen hier Dinge voranzubringen. Chiesi ist seit über 20 Jahren in diesem Bereich tätig, anfangs für die Krankheitsbilder Zystische Fibrose und Alpha-1-Antitrypsinmangel, inzwischen sind etliche Therapieoptionen für seltene und sehr seltene Erkrankungen dazu gekommen. Persönlich ist es mir ein Anliegen, weil ich schon im frühen Kindesalter einen Bruder verloren habe, der mit einem genetischen Syndrom und Herzfehler zur Welt gekommen war und ich daher weiß, was das für betroffene Familien bedeutet. Im Standing Committee Rare Diseases der PHARMIG geht es uns vor allem darum Awareness zu schaffen.

**Was ist das Ziel?** Oberstes Ziel bei Chiesi ist es Patient:innen und ihren Angehörigen Hilfestellung zu geben und sie langfristig zu begleiten. Wir suchen den Austausch mit allen relevanten Akteuren und arbeiten auch mit Patientenorganisationen zusammen. Als Standing Committee Rare Diseases der PHARMIG schaffen wir Plattformen für die Vernetzung aller relevanten Stakeholder und wollen Strukturen und Rahmenbedingungen für Patient:innen verbessern. So haben wir die Veranstaltung „Rare Diseases Dialog“, die zweimal im Jahr in der Wiener Urania stattfindet,

ins Leben gerufen. Ein weiteres unserer Formate sind die „Rare Diseases Insights“, kurze Interview-Sequenzen mit Expert:innen, die man im Netz abrufen kann. „Daran denken“ – das ist es, was wir erreichen möchten, denn oftmals gibt es nur sehr wenige Betroffene und diese brauchen unsere Aufmerksamkeit und eine Stimme.

**Konnte durch die erhöhte Awareness die Zeit zur Erstdiagnose verkürzt werden?** Diese Frage lässt sich nicht pauschal beantworten, es kommt auf die Erkrankung an. Bei der Zystischen Fibrose etwa hat sich sehr viel positiv verändert, vor allem da sie Ende der 1990er Jahre in das Neugeborenen-Screening aufgenommen wurde. Der Weg zur Diagnose ist heute kurz; es stehen Therapieoptionen zur Verfügung, die die Lebensqualität und -erwartung der Patient:innen wesentlich verbessern. Daneben gibt es leider noch viele Erkrankungen, die unerkannt bleiben oder aber es dauert Jahre bis eine Diagnose gestellt wird.

**Was bewirken Expertise-Zentren?** Die österreichischen Expertise-Zentren für Seltene Erkrankungen sind die Umsetzung der europäischen Referenznetzwerke auf nationaler Ebene. Die europäische Einbettung hilft bei der Betreuung der Patient:innen, bei der Diagnosestellung und bei der Therapie. Das Motto lautet: „die Expertise soll reisen, nicht die Patient:innen“. Unser nächster

Rare Diseases Dialog am 6.11.2023 wird sich diesem Thema widmen.

**Gerade bei Seltenen Erkrankungen sind die Therapien oft sehr kostspielig. Welche Entwicklungen gibt es in Hinblick auf die Finanzierung?** In Österreich sollte Jeder dasselbe Recht auf Erstattung der notwendigen Therapie haben, egal zu welcher Zeit und in welchem Bundesland. Es liegt in der Natur der Sache, dass Medikamente hochpreisig sind, wenn sie für geringe Fallzahlen entwickelt wurden. Die betroffenen Familien können das allein nicht stemmen. Im Zuge des Finanzausgleichs wird aktuell über einen zentralen Finanzierungstopf für hoch spezialisierte Therapien nachgedacht, das würde helfen.

**Stichwort Forschung: Was tut sich?** Nach wie vor besteht ein großer Medical Need. Es gibt mittlerweile für viele Seltene Erkrankungen Therapien, die Symptome lindern und die Lebensqualität der Patient:innen verbessern können. Eine Heilung wird allerdings nur selten erreicht. Wünschenswert ist, dass die EU im Zuge der Revision der „Orphan Drug Regulation“ die entsprechenden Rahmenbedingungen schafft, damit Forschung und Arzneimittelentwicklung in Europa attraktiv bleiben. Auf dem Gebiet der Gentherapie sowie der hämatopoetischen Stammzelltherapie tut sich viel und das lässt mich durchaus hoffnungsvoll in die Zukunft blicken. ←

# Seltene endokrin bedingte Wachstumsstörungen

## WACHSTUMSHORMONMANGEL

Wachstumshormonmangel ist durch die mangelhafte Produktion von Wachstumshormon in der Hypophyse charakterisiert.

Der Mangel führt im Kindesalter zu einer Wachstumsstörung.

### Einleitung

Die Prävalenz des WH-Mangels wird in der Literatur mit 1:4.000-1.10.000 angegeben, damit zählt der WH-Mangel zu den seltenen Erkrankungen. Angesichts des wesentlich häufiger vorliegenden Merkmals „Kleinwuchs“ (eine rein statistische Definition, diese betrifft, wenn die Definition einer Körpergröße unter der 3. Perzentile herangezogen wird, 3 von 100 Kindern) werden Kinderfachärzte vor die Herausforderung gestellt, die häufigen, meist familiären Normvarianten der Körpergröße von den seltenen Wachstumsstörungen abzugrenzen. Die diagnostische Abklärung bei begründetem Verdacht auf eine seltene Wachstumsstörung und die Therapie des WH Mangels im Kindesalter erfolgt an spezialisierten Ambulanzen (Pädiatrische Endokrinologie).

### Der Zeitpunkt der ersten Symptome lässt auf die Ursachen des WH Mangels schließen

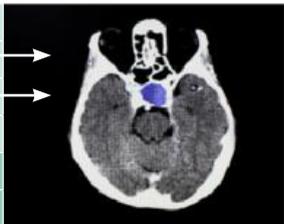
Die genetisch bedingten Formen des WH-Mangels sowie Formen, die mit anlagebedingten Fehlbildungen der Hypophyse einhergehen, manifestieren sich meist im Neugeborenenalter als multiple hypophysäre Hormonausfälle (Abb. 1).

Das Leitsymptom bei dieser Gruppe sind schwere Hypoglykämien, bedingt durch die Kombination eines WH-Mangels mit einem ACTH/Kortisolmangel. Bei Diagnose in den ersten Lebenswochen ist die Körperlänge und das Wachstum meist nicht betroffen, eine Bestätigung früherer Studien, dass Wachstumshormon physiologischerweise erst im frühen Kleinkindesalter die Regulation des Längenwachstums übernimmt.

Bei Hinweisen auf multiple hypophysäre Hormonausfälle anhand niedriger Werte von Morgen-Kortisol und Schilddrüsenhormonen im Serum, sowie einem basalen WH Wert  $< 10$  ng/ml schließen sich radiologische Abklärung mittels MRT und die genetische Untersuchung als nächste diagnostische Schritte an (Abb. 2). Die Kandidaten-Gene genetischer Formen des WH-Mangels sind solche, die in der frühen Embryogenese für die Entwicklung der Hypophyse, der umliegenden Strukturen und der verschiedenen Zelltypen innerhalb der Hypophyse verantwortlich sind. Einige genetisch bedingte Formen des angeborenen WH-Mangels werden autosomal rezessiv vererbt, es empfiehlt sich eine klinisch orientierte Exom-Sequenzierung von betroffenem Kind und beiden Elternteilen (Clinical Exome Sequencing).

Die radiologischen Auffälligkeiten bei multiplen neonatal diagnostizierten Formen des WH Mangels umfassen Hypo-

Abb. 1: Einteilung der endokrin bedingten Wachstumsstörungen

Nach Ursache	Gene	
	Fehlbildung	
	Tumor	
	idiopathisch	
Nach Zeitpunkt der Manifestation	kongenital	<b>Bildgebung (MRT)</b>
	erworben	
Nach Ausprägung der hypophysären Insuffizienz	isoliert	
	kombiniert	
	komplett	
	partiell	

© Universimed / Sopone Nawoot / iStock

physenaplasien, ektope Neurohypophyse, das „Pituitary Stalk interruption Syndrome“ und die Septo-optische Dysplasie. Pathologische Befunde in Radiologie und Genetik zeigen typische Kombinationen und dienen als Abklärungsalgorithmus<sup>(1)</sup>. Isolierter Wachstumshormonmangel, der bereits im Neugeborenen- oder Säuglingsalter zu Hypoglykämien führt, ist meist komplett und auf eine isolierte Synthesestörung des Wachstumshormons aufgrund von Mutationen am GH1 Gen und dem GHRH-Gen zurückzuführen.

## Diagnose Wachstumshormonmangel im Kindes- und Jugendlichenalter

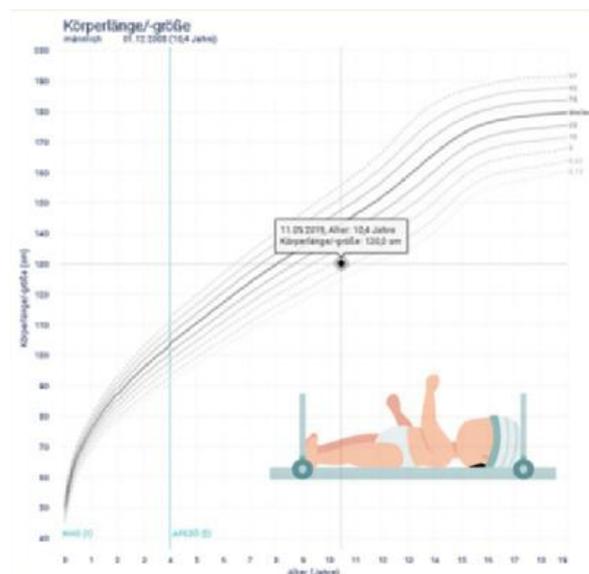
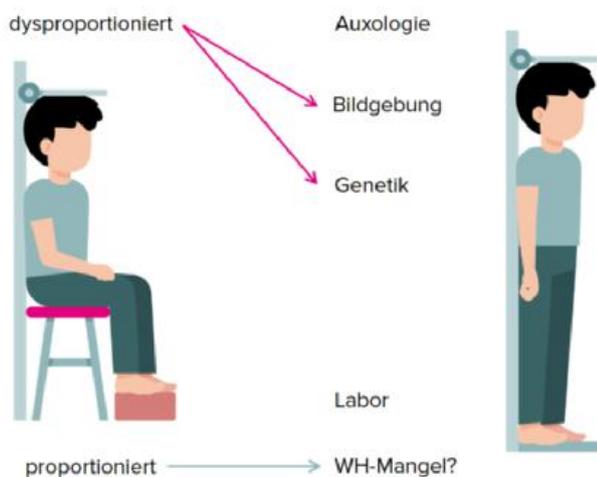
Häufig wird die Diagnose des WH Mangels anlässlich einer Abklärung hinsichtlich Wachstumsstörung oder Kleinwuchs gestellt, der Gang der Untersuchungen und die Voraussetzungen hinsichtlich der Laborbestimmungen sind in Consensus Guidelines festgelegt<sup>(2)</sup>. Da die biochemischen Parameter bei WH Mangel auch bei Normvarianten und gesunden Kindern auffällig sein können, wird nicht empfohlen, Laboruntersuchungen als Screening-Untersuchung einzusetzen, ohne dass die typischen auxologischen Kriterien erfüllt sind.

Klinisch hinweisend auf eine abklärungsbedürftige Wachstumsstörung ist der Abfall der Längenkurve gegenüber alters- und geschlechtsspezifischen Referenzen („Perzentilenkurven“) und/oder eine deutlich reduzierte Körpergröße (kleiner -2,5 SDS, also deutlich unter der 3. Perzentile), sowie eine deutliche Diskrepanz zur genetischen Zielgröße als Maß für familiäre und geographische Einflüsse. Die Messung der Körperproportionen ermöglicht zu einem frühen Zeitpunkt, die meist durch dysproportionierten Kleinwuchs charakterisierten Skelettdysplasien vom proportionierten Kleinwuchs, dem ein WH-Mangel zugrundeliegen kann, zu unterscheiden.

Der Gold-Standard der Diagnose des WH Mangels ist weiterhin die Durchführung von WH Stimations-Tests, welche dann gemäß international festgelegten cut-offs beurteilt werden.

Meist handelt es sich bei ab dem Schulalter diagnostiziertem WH Mangel um isolierte, idiopathische Formen mit nur gering unter dem cut-off liegenden WH Werten im Stimulationstest. Dennoch ist es Standard, eine MRT Untersuchung von Hypophyse/Hypothalamus durchzuführen, um eine, meist gutartige, Neubildung oder eine angeborene Fehlbildung (Empty Sella, ektope Neurohypophyse) auszuschließen. Bei radiologischer Auffälligkeit sind auch die mit dem WH-Mangel assoziierten, multiplen hypophysären Hormonausfälle häufiger anzutreffen. Ein Screening auf assoziierte Hormonausfälle wird durch engmaschige Kontrollen beim pädiatrischen Endokrinologen durchgeführt, sodass alle notwendigen Substitutionstherapien zeitgerecht eingeleitet werden können.

Abb. 2: Notwendige Untersuchungen zur Abklärung von Wachstumshormonstörungen



Mehr Gesundheit zum Lesen?

Abonnieren Sie den VdÄ | Bücher-Newsletter!

- ✓ Neuerscheinungen, Veranstaltungen, Buchverlosungen
- ✓ Kostenlos, unverbindlich, jederzeit kündbar

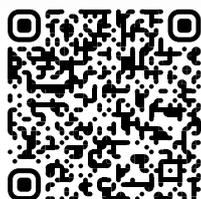
[www.aerzteverlagshaus.at/newsletter-anmeldung](http://www.aerzteverlagshaus.at/newsletter-anmeldung)

Harald Stossier, Georg Stossier

## Praxishandbuch Orthomolekularmedizin

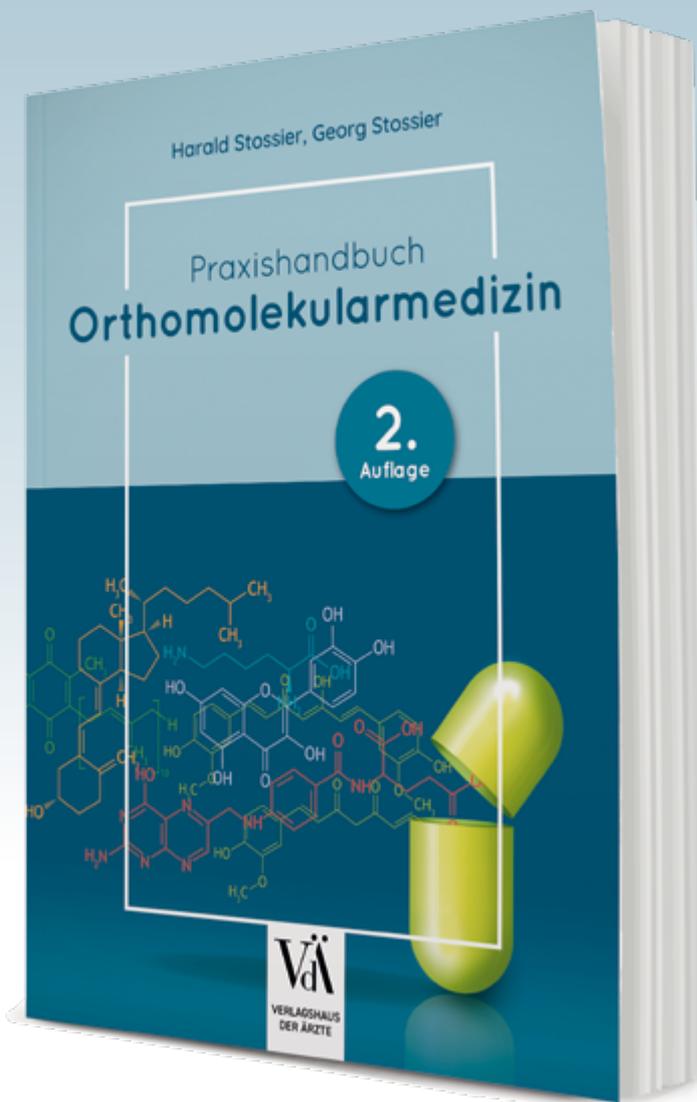
Das Übersichtswerk in der 2. Auflage: Wie Aminosäuren, Fettsäuren, Kohlenhydrate, Vitamine, Enzyme und andere Bausteine des Lebens komplexe Abläufe im Körper beeinflussen und therapeutisch optimal eingesetzt werden können.

Das Ziel der Orthomolekularen Medizin als Bindeglied zwischen der klassischen und komplementären Medizin ist die Salutogenese und natürliche Unterstützung von Heilungsprozessen unter Beachtung der biochemischen Individualität jedes Patienten.



€ 89,90

2. Auflage,  
488 Seiten, Format 165 x 235 mm,  
ISBN 978-3-99052-290-5



Ich bestelle ..... Expl. „**Praxishandbuch Orthomolekularmedizin**“ um **€ 89,90/Stück**



Vorname/Zuname: .....

Straße/Hausnr./Türnr./Stiege: .....

PLZ/Ort: .....

Datum/Unterschrift: .....

Es gelten unsere AGB für den Buchverkauf. Diese, die Widerrufsbelehrung und die Datenschutzerklärung finden Sie unter [www.aerzteverlagshaus.at](http://www.aerzteverlagshaus.at)

**Bitte senden Sie den leserlich ausgefüllten Bestellschein an:**

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

### Der „reversible“ WH Mangel

Die im Verlauf isolierten, bei Diagnosestellung idiopathischen, partiellen Formen des WH Mangels zeigen laut Literatur in 40-70 Prozent der Fälle nach neuerlicher Testung im Jugendlichenalter eine Normalisierung der WH-Ausschüttung<sup>(3)</sup>. Diese Form des WH-Mangels, die also erst retrospektiv definiert werden kann, ist die häufigste Form.

Die neuerliche WH-Testung wird spätestens nach Erreichen der Endgröße routinemäßig durchgeführt, um zu entscheiden, ob eine behandlungspflichtige Form des WH Mangels auch im Erwachsenenalter besteht.

Über die möglichen Ursachen der Reversibilität der WH-Befunde wurden mehrere mögliche Ursachen diskutiert, wie labortechnische Erklärungen oder auch ein „priming-Effekt“ der Sexualsteroiden während der Pubertät auf die Wachstumshormonausschüttung.

WH-Mangel mit multiplen weiteren Ausfällen mit/ohne radiologischer Auffälligkeit, sowie genetische Formen des kompletten WH-Mangels erfordern keine neuerliche WH-Testung.

### Die Therapie des WH Mangels

Biosynthetisches WH-Hormon steht seit 1986 für die Therapie des WH Mangels zur Verfügung. Die Substitutionsdosis von 25-30 mcg/kg/Tag führt bei den korrekt diagnostizierten Formen stets zu Aufholwachstum und auch zu einer Endgröße im Bereich der genetischen Ziellänge, also zu einer Normalisierung der Körpergröße.

Vor allem bei komplettem, isoliertem, genetisch bedingtem WH-Mangel ist das Ansprechen von niedrigen Dosen von ein-drucksvollem Aufholwachstum begleitet (Ausnahme GHD Typ 1A, bei welchem Antikörper gebildet werden).

Bei multiplen hypophysären Hormonausfällen ist es wesentlich, zusätzlich Schilddrüsenhormon, evtl. auch Kortison und bei manchen Kindern Pubertätshormone rechtzeitig zu substituieren und engmaschig zu monitoren. Die konventionelle WH-Therapie wird durch tägliche, subkutane Injektionen durchgeführt.

### Neue Entwicklungen

Eine längere Wirksamkeit des Wachstumshormons und damit eine Verabreichung nur mehr einmal pro Woche kann durch verschiedene Modifikationen am WH-Molekül erreicht werden<sup>(4)</sup>. Die Zulassung der ersten langwirksamen Wachstumshormone (LAGH, long acting growth hormone) erfolgte 2021 für erwachsene Patienten in den USA, für Kinder und Jugendliche in Europa 2022.

Offene Fragen betreffend routinemäßiger Anwendung von LAGHs betreffen nach vielversprechenden Ergebnissen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheitsprofil in den Phase 3 Studien der verschiedenen Präparate weiterhin die Themen Langzeit-Sicherheit (unphysiologisches WH Profil, Effekte auf Glukose und Lipidstoffwechsel sowie Krebsrisiko), optimales Intervall zwischen Injektion und IGF-I Monitoring, und die Langzeit-Effizienz.

Wie schon zuvor bei der konventionellen WH-Therapie werden Postmarketing Beobachtungsstudien diese und weitere relevante Fragen zusammen mit der postulierten besseren Compliance unter LAGHs untersuchen und damit auch Kosten-Nutzen Abwägungen erlauben. ←

#### Univ. Prof. Dr. Gabriele Hartmann

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Expertisenzentrum für Seltene Knochenkrankungen, Seltene Störungen der Mineralisation und Wachstumsstörungen

#### Literatur:

- 1) Hage-C et al: advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nature Reviews Endocrinology* 17: 608-624 (2021)
- 2) Grimberg-A et al on behalf of the Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society: Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86:361-397. DOI: 10.1159/000452150
- 3) Laurer-E et al: The landscape of retesting in childhood-onset idiopathic growth hormone deficiency and its reversibility: a systematic review and meta-analysis.

*Eur J Endocrinol* 187(2):265-278. doi: 10.1530/EJE-21-1179. (2022)

4) Pampanini-V, Deodate-A, Inzaghi-E, Cianfarani-S: Long-acting Growth Hormone preparations and their use in children with growth hormone deficiency. *Hormone Research in Pediatrics* (2022) doi: 10.1159/000523791

#### Links:

<https://www.acv.at/de/podcast/was-tun-bei-wachstumsstorungen-und-kleinwuchsigkeit/www.wachstum.at>  
<https://kinderklinik.meduniwien.ac.at/klinik-patientinnen/spezialambulanzen-spezialbereiche/ambulanz-fuer-paediatrische-endokrinologie-und-osteologie-und-endokrines-labor/betreuungsangebot/abklaerung-seltener-wachstumsstoerungen/>

# Progressive familiäre intrahepatische Cholestase

## URSACHEN UND BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN



Bei der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase handelt es sich um eine Gruppe von seltenen angeborenen Lebererkrankungen, die sich häufig schon im Säuglingsalter manifestieren.

**E**rkrankungen aus dem Formenkreis der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) sind seltene hereditäre Cholestasesyndrome mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:50.000-100.000 Geburten. PFIC Erkrankungen gehören mit dem Alagille Syndrom, der biliären Atresie und Störungen der Gallensäurenbiosynthese zu den häufigsten Ursachen für eine Cholestase im Neugeborenen- und Kindesalter. Aufgrund der immer besser werdenden medikamentösen und auch chirurgischen Therapieoptionen erreichen diese Kinder häufiger das Erwachsenenalter und die Betreuung kann im Rahmen einer Transition von

der Pädiatrie an die Erwachsenenmedizin übergeben werden. Abgeschwächte Formen dieser hereditären Störungen können sich auch erst später im Jugend- oder Erwachsenenalter in Abhängigkeit von der Ausprägung des genetischen Defektes manifestieren. Meist sind es auslösende Faktoren wie Medikamente oder eine Schwangerschaft, die zu einer akuten und zumeist wieder reversiblen Leberschädigung führen (z.B. Schwangerschaftscholestase, medikamentös-toxische Leberschäden). Genetische Defekte die PFIC Gene betreffend können auch zu chronischen cholestatischen Lebererkrankungen und zu einer biliären Leberzirrhose im Erwachsenenalter führen.

Die Identifikation der genetischen Ursachen für PFIC hat wesentlich zum Verständnis der Physiologie der Gallenbildung und der Pathophysiologie cholestatischer Lebererkrankungen beigetragen. Gallensäuren zirkulieren in einem enterohepatischen Kreislauf zwischen Darm und Leber, wo sie vom Pfortaderblut in die Leberzelle aufgenommen und in weiterer Folge wieder in die Gallekanalikuli durch die Gallensäureexportpumpe BSEP (ABCB11) sezerniert werden (Abb. 1). Da Gallensäuren in hohen Konzentrationen Zellmembranen zerstören, werden sie in der Galle gemeinsam mit Phospholipiden zu Mizellen verpackt, um so ihre Detergenzienwirkung auf Zellmembranen zu unterbinden. Die dafür erforderlichen Phospholipide werden über das Transportsystem MDR3 (ABCB4) in die Galle transportiert (Abb. 1). Die Aminophospholipidflippase FIC1 (ATP8B1) tauscht Aminophospholipide zwischen der inneren und äußeren Hepatozytenmembran aus (Abb. 1). Man nimmt an, dass dieses Transportsystem die Zellmembran vor Gallensäuren schützt und auch für die regelrechte Funktion anderer, in der Zellmembran verankerten Transportsysteme von Bedeutung ist. Genetische Defekte der Transportsysteme FIC1 (ATP8B1), BSEP (ABCB11) und MDR3 (ABCB4) verursachen die PFIC Formen 1-3 und sind mit cholestatischen Lebererkrankungen des Erwachsenenalters assoziiert (Abb. 1). Auf weitere, seltenere PFIC Formen wird hier nicht eingegangen.

## Erstmanifestation von Transportervarianten im Erwachsenenalter

Neben den klassischen PFIC Erkrankungen können abgeschwächte Formen bedingt durch Varianten in den Genen für BSEP (ABCB11), MDR3 (ABCB4) und FIC1 (ATP8B1) auch erst im Erwachsenenalter manifest werden. Meist ist ein zusätzlicher Trigger erforderlich, um die gestörte, aber für Normalbedingungen ausreichende, Funktion dieser Transportsysteme zu überlasten. Trigger können geänderte Serumkonzentrationen von Sexualhormonen z.B. in der Schwangerschaft oder auch Medikamente sein, die die Funktion diverser Transportsysteme im Hepatozyten hemmen (Abb. 1). So sind Genvarianten von BSEP (ABCB11), MDR3 (ABCB4) und FIC1 (ATP8B1) mit dem Auftreten einer Schwangerschaftscholestase assoziiert und Varianten von BSEP (ABCB11) und MDR3 (ABCB4) prädisponieren für eine medikamentös-toxische Leberschädigung (Abb. 1). Diese Leberschädigung muss sich nicht unbedingt als Cholestase äußern, sondern kann sich gerade bei BSEP Defekten auch als Hepatitis manifestieren. Durch verschiedene Medikamente wird die Gallensalzexportpumpe BSEP in ihrer Funktion gehemmt, was bei gegebener genetischer Prädisposition zu einer gestörten Ausscheidung von Gallensäuren aus der Leberzelle und damit zu einer Gallensäure-verursachten, hepatozellulären Toxizität führen kann (medikamentös-toxische Hepatitis). MDR3 (ABCB4) Varianten haben im Gegensatz zu den klassischen pädiatrischen Cholestasen PFIC1 und PFIC2

ein sehr breites und variables klinisches Spektrum. Auch milde Verlaufsformen mit später Manifestation werden beobachtet. MDR3 (ABCB4) Defekte finden sich gehäuft bei chronischen Cholangiopathien unklarer Genese, biliärer Fibrose oder auch einer kryptogenen Zirrhose beim Erwachsenen. Zudem gibt es Assoziationen mit dem hepatozellulären (HCC) und cholangiozellulären Karzinom (CCC). MDR3 (ABCB4) Varianten sind auch mit dem Auftreten von Gallensteinen im Rahmen des sogenannten Low-Phospholipid-Associated-Cholelithiasis-(LPAC) Syndrom assoziiert. Bei diesen Patienten liegt häufig eine positive Familienanamnese hinsichtlich Gallensteinleiden vor, die Gallensteine werden bereits früh symptomatisch und rezidivieren auch nach Cholecystektomie häufig.

## Besonderheiten bei PFIC Patienten im Erwachsenenalter

In der Erfahrung der Autoren ist die Transition von pädiatrischen PFIC Patienten in die Erwachsenenmedizin ein deutlich selteneres Ereignis als die Erstmanifestation im Erwachsenenalter. Auf gewisse Besonderheiten soll hier hingewiesen werden. Bei PFIC Patienten mit nativer Leber ist der weitere Krankheitsverlauf hinsichtlich Dekompensation und Auftreten eines HCCs engmaschig zu überwachen und die Entscheidung zur Transplantation rechtzeitig zu treffen. Nach einer Lebertransplantation bei PFIC1 kann als schwerwiegende Komplikation eine massive Diarrhoe, die wiederum zu einer Steatohepatitis mit Zirrhose führen kann, auftreten. Dies ist durch die nach Transplantation weiterhin gestörte extrahepatische FIC1 (ATP8B1) Funktion zu erklären. Eine weitere Besonderheit nach Lebertransplantation bei PFIC2 ist das Wiederauftreten einer Cholestase bedingt durch Autoantikörper gegen das BSEP (ABCB11) Protein, welches vom Immunsystem nach der Transplantation als neues Autoantigen erkannt wird.

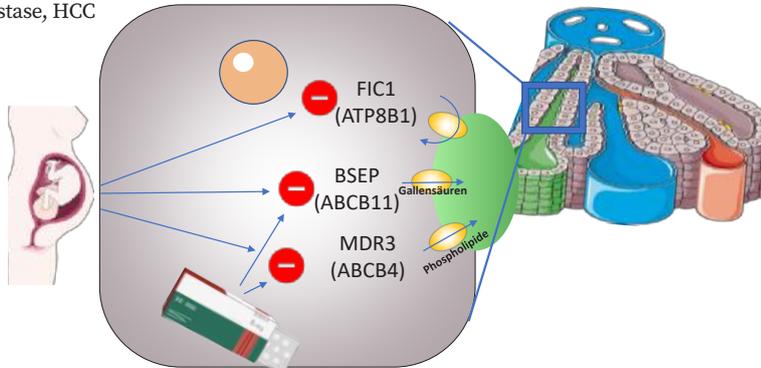
## Diagnose

Die Diagnosestellung von PFIC erfolgt in der Pädiatrie in Zusammenschau der klinischen Befunde, der Laborkonstellation (Gallensäuren, GGT, Transaminasen), der Histologie mit immunhistochemischer Färbung der einzelnen Transportsysteme und der genetischen Analyse. Durch die verbesserten Möglichkeiten bei der Sequenzierung nimmt das Whole Exome und Next Generation Sequencing eine immer wichtigere Rolle bei der Diagnose genetischer Erkrankungen ein. Die genetische Diagnostik im Erwachsenenalter ist jenen cholestatischen Lebererkrankungen vorbehalten, die trotz intensiver Abklärung einschließlich Leberbiopsie, weiterhin unklar bleiben und aufgrund der Familienanamnese und des klinischen Verlaufs eine genetische Mitbeteiligung vermuten lassen. In der klinischen Praxis handelt es sich vor allem um jene Patienten mit unklarer Cholestase, in deren Familienanamnese eine Schwan- →

Abb. 1: Pathophysiologie der PFIC

**FIC1 (ATP8B1) Defekte:**

PFIC1: Neonatale Cholestase, HCC  
BRIC1  
Assoziation mit Schwangerschaftscholestase



**BSEP (ABCB11) Defekte:**

PFIC2: Neonatale Cholestase, HCC  
BRIC2  
Assoziation mit Schwangerschaftscholestase und med.-tox. Leberschaden

**MDR3 (ABCB4) Defekte:**

PFIC3: neonatale Cholestase mit breitem klinischem Spektrum (milder Verlauf, späte Manifestation)

Assoziation mit:

- Schwangerschaftscholestase
- Med.-tox. Leberschaden
- LPAC
- Cholangiopathie
- Biliäre Fibrose / Zirrhose
- HCC / CCC

Vorwiegende Gallengangschädigung durch Missverhältnis von Gallensäuren zu Phospholipiden

Abkürzungen: BRIC, *benigne rezurrenente intrahepatische Cholestase*; CCC, *cholangiozelluläres Karzinom*; HCC, *hepatozelluläres Karzinom*; LPAC, *Low-Phospholipid-Associated-Cholelithiasis*; Teile dieser Abbildung wurden unter Benutzung von Servier Medical Art (lizensiert unter „Creative Commons Attribution 3.0 unported license“) hergestellt

© Gernot Zollner, Martin Wagner

gerschaftscholestase, ein rezidivierendes Gallensteinleiden oder eine unklare Lebererkrankung vorliegt. Auch bei schwerer medikamentös-toxischer Schädigung und/oder einer stattgehabten Schwangerschaftscholestase mit Hinweisen auf eine persistierende Leberschädigung in der Patientenanamnese kann eine genetische Testung angedacht werden, da sich zumindest gewisse therapeutische Konsequenzen ableiten lassen können. So sollten Medikamente mit angenommener Hemmwirkung auf BSEP (ABCB11) bei Vorliegen von genetischen Varianten in diesem Transportergen nicht oder nur mit Vorsicht verabreicht werden. Zu potenziellen BSEP (ABCB11) Hemmern zählen z.B. Amoxicillin/Clavulansäure, NSAR Präparate, Piperacillin/Tazobactam oder Flucloxacillin. Dies sind allerdings theoretische Bedenken und prospektive Studien, die diese Empfehlungen untermauern würden, fehlen derzeit. Die Diagnosestellung einer MDR3 (ABCB4) Variante kann aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklung einer Leberfibrose und -zirrhose sowie eines HCCs oder CCCs die Konsequenz weiterer klinischer Kontrollen mit Labor, Sonographie und Elastographie nach sich ziehen. Auch kann der Einsatz von Ursodeoxycholsäure (UDCA) in dieser Situation erwogen werden, da ein Benefit hinsichtlich Entwicklung einer Leberzirrhose angenommen wird.

## Therapie und Ausblick

Bei PFIC Patienten war neben UDCA die Chirurgie mit biliärer Diversionsoperation und Lebertransplantation der bisherige Standard der Therapie. Seit 2021 ist mit Odevixibat eine neue

Therapieform für PFIC Patienten ab dem 6. Lebensmonat zugelassen. Odevixibat ist ein Inhibitor der Gallensäurewiederaufnahmepumpe ASBT im terminalen Ileum. Dieses Medikament bessert den Pruritus, reduziert die Serumgallensäuren, verbessert die Lebensqualität und hat positive Einflüsse auf das Wachstum dieser Kinder. Die Ergebnisse einer Phase 3 Studie zu einem weiteren ASBT Hemmer, Maralixibat, sind noch ausständig.

Eine große Hoffnung stellt bei diesen hereditären Erkrankungen die Gentherapie dar. Durch den Einsatz eines Adenoassoziierten Virus-Vektors konnte die MDR3 (ABCB4) Funktion in einem Mausmodell nun sogar dauerhaft wieder hergestellt werden. Damit konnte das Auftreten von Fibrose, Gallensteinen, Leberschaden und von Malignomen verhindert werden. Die bereits zur Therapie der zystischen Fibrose zugelassene Substanz Ivacaftor konnte zumindest in vitro die Aktivität und Funktion von defektem MDR3 Protein wieder herstellen. Diese neuen Therapieansätze geben Anlass für einen optimistischen Blick in die Zukunft, wenn auch Daten zu Erwachsenen mit Varianten in Transportergenen wohl noch länger auf sich warten lassen werden. ←

**Priv. Doz. Dr. Gernot Zollner,**  
**Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Martin Wagner**  
*Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz*

# Polycythaemia vera

UPDATE

Polycythaemia vera ist eine myeloproliferative Neoplasie, die durch eine übermäßige Produktion von roten Blutkörperchen im Knochenmark gekennzeichnet ist.

Neuigkeiten konzentrieren sich auf die Entwicklung von gut verträglichen Langzeit-Therapien, wie langwirksamen Interferonen.

**P**olycythaemia vera (PV) zählt zum Formenkreis der myeloproliferativen Erkrankungen, die von der chronischen Überproduktion einzelner Blutzellreihen gekennzeichnet sind. „Dementsprechend, welche Blutzellreihe von der Überproduktion betroffen ist, zeigen die Patienten Veränderungen im Blutbild sowie Symptome“, erklärt Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Maria Krauth, von der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie der Medizinischen Universität Wien. Die myeloproliferativen Erkrankungen sind insgesamt sehr selten, die Polycythaemia vera ist eine der Hauptformen mit einer geschätzten Inzidenz von 0,4-2,8 pro 100,000 Einwohnern pro Jahr in Europa. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, das mittlere Alter bei Diagnose liegt zwischen 60 und 65 Jahren. „Die PV ist nach derzeitigem Wissensstand nicht vererbbar, allerdings machen unterschiedliche genetische Varianten Patienten anfälliger für PV. So hat die PV einen klassischen genetischen Hintergrund, denn bei fast allen Patienten tritt eine charakteristische JAK2-Mutation auf, die im Blut nachweisbar ist“, berichtet Krauth. „Wenn bei einem Patienten diese Mutation nachgewiesen ist, liegt eine myeloproliferative Erkrankung vor, in den meisten Fällen die Polycythaemia vera.“

Bei der PV kommt es zu einer erhöhten Produktion von roten Blutkörperchen im Knochenmark. „Dadurch ist das Blut dicker, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Mikrozirkulation beeinträchtigt ist“, erklärt Krauth. So kann es zu Gefäßverschlüssen kommen, wie Beinvenenthrombosen, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Pulmonalembolien, oder auch zu Mikrozirkulationsstörungen mit Taubheitsgefühl in Finger und Zehen, den Akren oder Ohren, sowie Schwindel, Sehstörungen und geröteter Haut aufgrund der erhöhten roten Blutkörperchen. „An den kleinen Gefäßen merkt man die PV zuerst, etwa an der roten Gesichtsfarbe oder roten Flecken am Körper“, berichtet Krauth aus der Praxis.

In der allgemeinmedizinischen Praxis fallen Patienten mit PV meist durch Blutbildveränderungen auf, so Krauth. „Ein Patient, der plötzlich viel mehr Blut hat sowie einen hohen Hämatokrit, hohes Hämoglobin sowie hohe Erythrozytenzahlen ist sehr auffällig.“ Weitere Zeichen, die auf PV hindeuten, sind ein schwer einstellbarer Blutdruck, permanente Sehstörungen oder Schwindel, der auf konventionelle Therapien nicht anspricht. „Ein weiterer Hinweis kann sein, wenn ein Patient über immer wieder auftretende starke Schmerzen in Händen oder Füßen klagt. Auch ein Einschlafen der Extremitäten oder ein Blue toes Syndrom, bei dem sich die Zehen aufgrund des gestoppten Blutflusses temporär unter starken Schmerzen weißlich verfärben, können ein Anzeichen auf PV sein.“

## Diagnostik

Der erste diagnostische Schritt ist die Blutabnahme. „Im Blutbild sieht man vermehrt rote Blutkörperchen, es kann aber auch zu einer Vermehrung der Leukozyten und Thrombozyten kommen. Im Differentialblutbild, dem nächsten Schritt, können auch unreife Vorstufen zu sehen sein: Auch ein Charakteristikum der myeloproliferativen Erkrankungen ist die Linksverschiebung im peripheren Blut.“ Bei einigen Patienten mit vergrößerter Milz kann diese bei der Untersuchung als tastbar auffallen. Weiters wird aus peripherem Blut eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt, da sich die charakteristische Mutation gut bestimmen lässt.

Krauth empfiehlt bei Verdacht auf PV unbedingt die Abklärung an einem Spezialzentrum. „Die Diagnose der PV muss mit einer Knochenmarkbiopsie gesichert werden, die in einer Spezialabteilung durchgeführt wird. Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen haben eindeutige histologische und pathologische Veränderungen im Knochenmark, die sich genau zuord-



nen lassen.“ Zusätzlich können aus dem Knochenmark noch zytogenetische und molekulargenetische Risikofaktoren, die für den Verlauf kennzeichnend sind, bestimmt werden. „Das ist gerade für junge Patienten wichtig, bei denen therapeutisch eine Knochenmarktransplantation stattfinden kann. Wenn sie ungünstige Prognosefaktoren und einen aggressiven Verlauf zeigen, würden wir diese Patienten allogent transplantieren, da dies die einzige Möglichkeit ist, Patienten zu heilen.“

## Therapie

Eine Heilung der PV ist nur durch Knochenmarktransplantation möglich. „Da es sich um eine sehr belastende Therapie handelt, die mit Chemotherapie und gegebenenfalls Bestrahlung einhergeht, gibt es hier Altersgrenzen, diese liegt in Österreich und auch international bei ca. 70 Jahren.“ Ob einem Patienten diese schwierige Therapie zugemutet wird, hängt auch von den Risikofaktoren ab. „Bei PV ist die Lebenserwartung nicht eingeschränkt: Bei Hochrisikopatienten liegt die Lebenserwartung bei zwei bis drei Jahren, bei Niedrigisiko kann sie sogar bis 20 Jahre reichen. Das ist ein großer Unterschied, daher werden viele prognostische Scoring-Methoden angewendet, um Patienten in die entsprechende Risikogruppe einzuteilen und entsprechend beraten zu können“, erklärt Krauth.

Nachwievor spielt die Reduktion der Blutmenge eine wichtige Rolle, Aderlasstherapie ist daher weiterhin eine wichtige Maßnahme. „Es wird so viel Blut abgelassen, bis ein Normalwert – oder sogar etwas darunter – erreicht ist.“ Ziel des Aderlass ist, Thrombosen und Symptome mit thromboembolischen Komplikationen, wie Mikrozykulationsstörungen, zu vermindern. Als weitere Basistherapie wird jedem Patienten eine Blutverdünnung empfohlen, Standard ist eine Therapie mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure um Verklumpung in den Gefäßen zu vermeiden.

## Medikamentöse Zytoreduktion

In manchen Fällen ist es notwendig, medikamentös die Blutwerte zu normalisieren. Auch bei Patienten, die Aderlässe nicht vertragen oder bei denen diese zu häufig durchgeführt werden müssten, kann die Zytoreduktion medikamentös erfolgen. Zur Zytoreduktion wird seit Langem Hydroxyurea eingesetzt, eine milde und unspezifische Chemotherapie. „Hydroxyurea wirkt zwar gut, allerdings werden nicht nur Erythrozyten reduziert. Daher muss die Dosierung genau angepasst werden, um die anderen Blutzellen nicht zu sehr zu reduzieren“, berichtet Krauth. „Hydroxyurea ist trotzdem das Medikament der Wahl gerade für ältere Patienten, da es oral einnehmbar ist, gut vertragen wird, seit Dekaden bekannt und leicht erhältlich ist.“ Ein weiteres Medikament, das seit vielen Jahren bekannt ist und zur Therapie der PV eingesetzt wird, ist Interferon-Alpha. „Man nimmt an, dass bei der PV eine Hyperinflammation besteht,

und dass die generalisierte Entzündungsreaktion dazu führt, dass zu viele Zellen gebildet werden. Mit Interferon können wir das günstig beeinflussen und der Überstimulation entgegen wirken.“ Früher war kurzwirksames Interferon eine mögliche Therapie bei myeloproliferativen Erkrankungen, sie war aber mit relativ starken Nebenwirkungen behaftet. „Über die Jahre wurde Interferon neu formuliert, mittlerweile stehen uns langwirksame Interferone zur Verfügung, die nur ein- bis zweimal pro Monat oder seltener verabreicht werden müssen, sehr gut vertragen werden und gerade auch für jüngere Patienten eine sehr gute Option sind.“ Patienten mit einer langjährigen Interferon-Therapie haben, bei Einsatz der Langzeit-Interferone, nicht den negativen Effekt von Sekundärmalignomen. „Bei Hydroxyurea besteht, bei einer Einnahme über 15 bis 20 Jahre, das Risiko, andere Bluterkrankungen wie Leukämien zu entwickeln. Das fällt unter der Interferon-Therapie weg.“ Außerdem kann die Therapie mit Interferonen auch in der Schwangerschaft fortgeführt werden und beeinflusst auch nicht die Zeugungsfähigkeit.

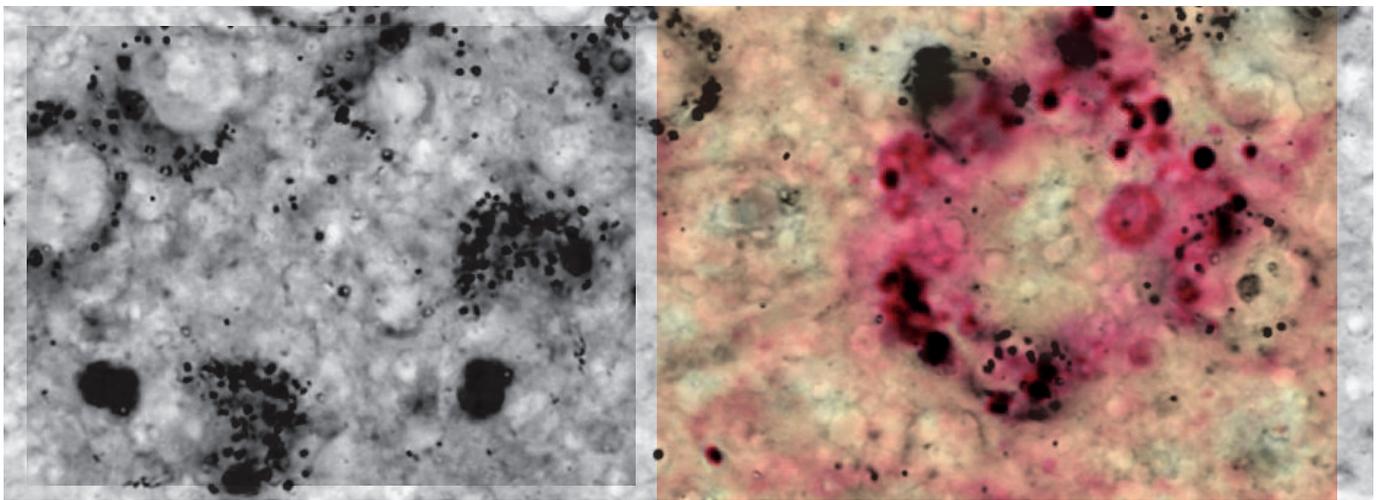
Für Interferon alpha wurde außerdem in großen Studien gezeigt, dass die Therapie bei frühzeitigem Einsatz den normalen Verlauf der PV hinauszögern kann. Die PV beginnt zwar mit einem Stadium der vermehrten Zellbildung, doch über die Jahre erschöpft sich das Knochenmark und es werden nur mehr Fasern gebildet, die das Knochenmark fibrosieren lassen. Die Milz übernimmt die Blutbildung, die Polycythaemia geht über in eine Osteomyelofibrose und schließlich in eine akute Leukämie. „Interferon ist daher eine Therapieform, die nicht nur die Blutbildveränderungen und Nebenwirkungen in den Griff bekommt, sondern auch einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf und das Outcome hat, wenn sie rechtzeitig eingesetzt wird“, betont Krauth. „Gerade bei einer Diagnose zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr sind diese Substanzen besonders attraktiv.“

Da die Interferon-Therapie den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst, werden Studien durchgeführt, um den frühen Einsatz von Interferon zu untersuchen. Eine harte Indikation für den Einsatz von Interferon ist das Auftreten von Komplikationen, wie Thrombosen oder Mikrozykulationsstörungen. Wenn diese Komplikationen aber nicht auftreten, ist laut aktuellen Leitlinien eine medikamentöse Zytoreduktion zusätzlich zu Aderlass und Acetylsalicylsäure noch nicht zwingend notwendig. „Mit Aderlass und Acetylsalicylsäure alleine werden nur Symptome und Blutbild normalisiert, es wird kein Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausgeübt. Daher wird überlegt, schon früher mit der Interferon-Therapie zu beginnen“, berichtet Krauth. <

- **Expertin:** *Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Maria Krauth, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie der Medizinischen Universität Wien*
- **Text:** *Sophie Fessel*

# Lysosomale Speicherkrankheiten

STECKBRIEFE



Lysosomale Speicherkrankheiten sind klinisch vielfältig, eine Reihe von ihnen können mittels Enzymersatztherapie wirksam behandelt werden. Grund genug, wichtige LSD in der Differentialdiagnose zu berücksichtigen.

**U**nter den angeborenen Stoffwechselerkrankungen nehmen lysosomale Speicherkrankheiten (LSD, lysosomal storage disorders) eine besondere Rolle ein. Bedingt durch einen genetischen Defekt findet bei LSD der Abbau von Substraten, die obligat in Lysosomen abgebaut werden, nicht oder nur in unzureichendem Ausmaß statt. In Abhängigkeit von der Aktivität des gestörten Stoffwechselweges in den verschiedenen Organen weisen LSD ein sehr heterogenes klinisches Bild auf, das gekennzeichnet ist von Organomegalien, Skelettveränderungen, zentralnervösen und vielen anderen Störungen, die meist zu einer außerordentlichen Morbidität und Mortalität führen. Obwohl individuell selten, so liegt die Inzidenz kumulativ bei etwa einem auf 5000-8000 Lebendgeborene. Je nach Art und Schwere des

Defektes können einige LSD erst im Erwachsenenalter klinisch manifest werden. Die gemeinsame zelluläre Basis macht LSD für eine besondere Art der Therapie geeignet: Da Lysosomen durch Endozytose von extrazellulär erreicht werden, können eine Reihe von LSD mittels Enzymersatztherapie (EET) wirksam behandelt werden. Grund genug, wichtige LSD in der Differentialdiagnose zu berücksichtigen.

Lysosomen sind sozusagen die Müllverbrennungsanlagen der Zelle. In saurem pH arbeiten dort zahlreiche spezifische Hydrolasen (Lipasen, Nukleasen, Glykosidasen, Sulfatasen etc.). Nach der Biochemie des gespeicherten Substrates werden LSD in Sphingolipidosen, Mukopolysaccharidosen und Oligosaccharidosen/Glykoproteinosen eingeteilt, dazu kommen solche

durch Defekte in integralen Membranproteinen und andere. Der molekulare Defekt, der schließlich den Abbau des Substrates im Lysosom verhindert, kann sehr unterschiedlich sein. Einerseits kann das defekte Protein das Substrat nicht mehr abbauen. Oft wäre das defekte Protein selbst jedoch enzymatisch weiter aktiv, wird aber nicht in das Lysosom transportiert oder wird verfrüht als fehlgefaltet erkannt und in den Proteasomen abgebaut.

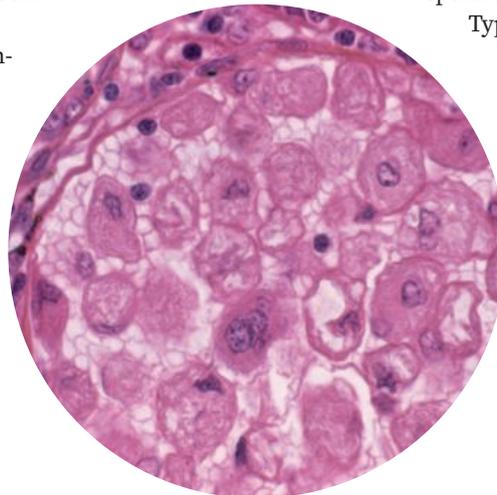
Im Folgenden erhalten Sie Steckbriefe zu einigen LSD mit ihrer typischen Klinik und verfügbaren Therapie.

## Morbus Gaucher

M. Gaucher gehört zu den Sphingolipidosen und basiert auf einem Mangel an Glukozerebrosidase durch Mutationen im Gen *GBA*. Das gespeicherte Glukozerebrosid führt in erster Linie zu Hepatosplenomegalie, hämatologischen Veränderungen mit Thrombozytopenie und Anämie, sowie Knochenmanifestationen bis hin zu „Gaucher-Krisen“, heftige Schmerzzustände durch Entwicklung von Knocheninfarkten. Glukozerebrosid akkumuliert vorwiegend in den Zellen des retikuloendothelialen Systems. Die Inzidenz des M. Gaucher liegt panethnisch bei etwa 1:70.000, ist in speziellen Populationen jedoch deutlich höher. Auf Basis dieser Daten wird geschätzt, dass rund 2/3 der Patienten mit M. Gaucher in Österreich unerkannt sind. Wenn auch die Mehrzahl der Patienten im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert werden, so kann M. Gaucher in jedem Lebensalter klinisch erstmals manifest werden.

Neben den oben beschriebenen Organmanifestationen leiden Menschen mit M. Gaucher oft an ausgeprägten Allgemeinsymptomen wie Fatigue, abdominellen Beschwerden und Blutungsneigung (Epistaxis, Suffusionen). Eine spezielle neurologische Beteiligung besteht bei dem bei uns vorherrschenden M. Gaucher Typ 1 nicht, wohl aber ein erhöhtes Risiko für ein Parkinson-Syndrom bei Patienten wie auch bei den heterozygoten, klinisch sonst unauffälligen Genträgern.

Im Routinelabor können neben den Blutbildveränderungen ein erhöhtes Ferritin und ein besonders niedriges HDL-Cholesterin auf einen M. Gaucher hindeuten. Zum Screening gibt es Tests auf Basis von Trockenblutkarten, die gratis von der Industrie zur Verfügung gestellt werden und niederschwellig eingesetzt werden



Morbus Gaucher führt zu „Gaucher-Krisen“, heftigen Schmerzzuständen aufgrund von Knocheninfarkten.

können. Bei positivem Befund sollte der Patient zur Diagnose-sicherung und Therapieeinleitung an ein Zentrum zugewiesen werden.

Zur Therapie stehen zwei Strategien zur Verfügung. Bei der Enzyersatztherapie wird durch zweiwöchentliche Infusionen rekombinant hergestellter Glukozerebrosidase der Enzymdefekt substituiert. Die Enzyme sind dabei so modifiziert, dass sie binnen kürzester Zeit in die Makrophagen aufgenommen werden, um dann dort ihre Wirkung zu entfalten. Als alternative Erstlinientherapie für M. Gaucher Typ 1 gibt es die Substratreduktionstherapie mit Eliglustat, eine orale Therapie, die ähnliche Erfolge aufweist wie die Enzyersatztherapie.

## Saurer Sphingomyelinase-Mangel (M. Niemann-Pick A/B)

Klinisch ähnelt der saure Sphingomyelinase-Mangel (acid sphingomyelinase deficiency, ASMD) mit Hepatosplenomegalie, hämatologischen Zeichen und Knochenbeteiligung dem M. Gaucher, manifestiert jedoch regelhaft zusätzlich mit einer interstitiellen Lungenerkrankung, die durch Dyspnoe und rezidivierende respiratorische Infekte oft den Grund für die Vorstellung beim Arzt darstellt.

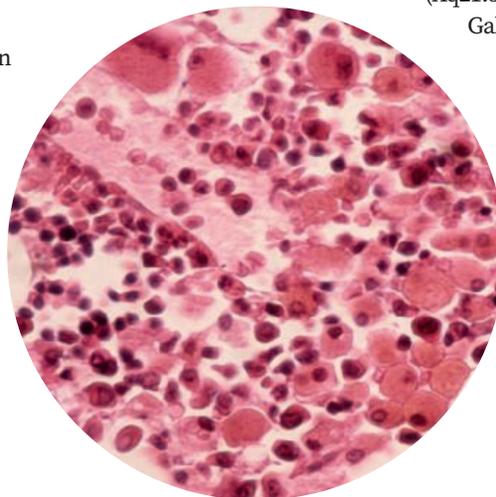
Die ASMD wird ebenfalls autosomal rezessiv vererbt durch Mutationen im *SMPD1* Gen, das die saure Sphingomyelinase kodiert. Auch die ASMD bietet ein breites Erkrankungsspektrum. Es wird ein infantiler neuroviszeraler Typ (früher M. Niemann-Pick A) mit Manifestation im Säuglingsalter, ein chronisch neuroviszeraler Typ (früher A/B) mit Manifestation im Kindesalter und ein chronisch viszeraler Typ (früher B) mit Manifestation im Kindes- bis Erwachsenenalter unterschieden. Beim Typ B steht die Progression der Lungen- und Lebererkrankung für die Prognose im Vordergrund. Für die Diagnose ist der biochemische Nachweis der verminderten Sphingomyelinase-Aktivität ausschlaggebend, welche durch eine molekular-genetische Analyse des *SMPD1* bestätigt wird. Therapeutisch steht seit Kurzem die Enzyersatztherapie mit Olipudase alfa zur Verfügung, die zweiwöchentlich in langsam ansteigender Dosierung verabreicht wird. Auch hiervon kann ein hervorragendes Ansprechen der Lungenerkrankung und der Hepatosplenomegalie erwartet werden. →

### M. Niemann-Pick C

Der M. Niemann-Pick C (NPC) gehört ebenfalls zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, unterscheidet sich jedoch völlig von den Typen A und B, da sie primär eine progrediente neurologische Erkrankung darstellt. Es handelt sich dabei um eine Lipidose, die mit einem autosomal – rezessiven Vererbungsmodus auftritt und durch Mutationen in den *NPC1* und *NPC2* Genen hervorgerufen wird. Die dadurch entstandenen dysfunktionalen oder auch fehlenden Transporterproteine (NPC-1 und NPC-2) können das von den Endosomen/ Lysosomen kommende LDL-Cholesterin nicht weiter transportieren. Es kommt zu einer Akkumulation von unverestertem Cholesterin und Glykolipiden in den Lysosomen.

Die Symptomatik dieser Erkrankung ist groß und das Manifestationsalter mannigfaltig. NPC manifestiert sich am Häufigsten im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter, kann aber auch während der Pubertät oder auch im Erwachsenenalter auftreten. Schon intrauterin kann ein Hydrops fetalis darauf hinweisen. Postnatal kann der betroffene Patient mit einer anhaltenden Cholestase als einziges Zeichen auffallen. Die Cholestase kann auch regredient sein, sodass das Kind im Verlauf zunächst asymptomatisch erscheint. Etwas später fallen die Kinder mit einer zunehmenden Hepatosplenomegalie auf, die zu einem Leberversagen führen kann. Dazu können erste Anzeichen einer neurologischen Mitbeteiligung erkannt werden, wie verzögertes Erreichen der Entwicklungsmeilensteine, muskuläre Hypotonie, Sprachentwicklungsverzögerung.

Bei einer späteren Manifestation fallen die Patienten mit einem Abfall der schulischen Leistung bis zur Demenzentwicklung auf, die körperlich mit dem Auftreten eines auffälligen Gangs wie bei Morbus Parkinson und einer progredienten Ataxie einhergehen kann. Dabei fallen sehr häufig eine Dysarthrie und eine Kataplexie sowie eine supranukleäre Ophthalmoplegie auf. Letzteres Symptom ist erschwert zu identifizieren, gilt jedoch als pathognomonisches Symptom für die NPC. Weitere neurologische Symptome sind zerebrale Anfälle oder Pyramidenbahnzeichen und eine progrediente Dysphagie. Die Prävalenz wird mit 1:150.000 Geburten geschätzt. Für NPC gibt es bisher keine kurative Therapie, zugelassen ist ein oral applizierbares Medikament, Miglustat, das als Substratinhibitor wirkt.



Morbus Niemann-Pick A/B manifestiert sich neben der Hepatosplenomegalie durch eine interstitielle Lungenerkrankung.

### Saurer lysosomaler Lipase Mangel

Beim Mangel an saurer lysosomaler Lipase (acid lipase deficiency, LALD) durch Mutationen im *LIPA* Gen können Lipide nicht ausreichend deazyliert werden, so dass Triglyzeride und Cholesterin in den Lysosomen der Leber akkumulieren. Dies führt zu einer sehr ausgeprägten mikrovesikulären Steatose mit Hepatomegalie. Weiters kommt es durch ungehemmte Produktion von Triglyzeriden und Cholesterin zu einer Hyperlipidämie mit frühen kardiovaskulären Manifestationen. Vom klinischen Spektrum kann man einen frühkindlichen Verlauf (früher: Wolman Erkrankung) mit schweren gastrointestinalen Symptomen und rascher Progredienz von einer späteren Manifestation (früher Cholesterinester-Speicherkrankheit) unterscheiden. Dadurch ist die Abgrenzung zur Nichtalkoholischen Lebererkrankung und zum Metabolischen Syndrom in der klinischen Routine oft schwierig. Fehlendes Ansprechen auf die Diät, rasche Progression der Lebererkrankung sowie hohe LDL- und niedrige HDL-Cholesterinwerte können auf das Vorliegen einer LALD hinweisen. Das Screening erfolgt auch hier über Trockenblutkarten. Als wirksame Enzyersatztherapie steht die Sebelipase alfa zur Verfügung.

### Morbus Fabry

Der Morbus Fabry, auch als Morbus Anderson-Fabry bekannt, ist eine der häufigsten und bekanntesten sowie eine der wenigen X-chromosomal vererbten lysosomalen Krankheiten. Sie beruht auf das Vorliegen pathologischer Mutationen im *GLA*-Gen (Xq21.3-q22), das für die Bildung des Enzyms alpha-Galaktosidase A verantwortlich ist. Die dadurch verursachte fehlende oder herabgesetzte Enzymaktivität führt zu einer Beeinträchtigung des lysosomalen Glykosphingolipid-Stoffwechsels und konsekutiv zur pathologischen Speicherung des Substrates, Globotriaosyl-Ceramid (Gb3). Die geschätzte Prävalenz beträgt 1:15.000 Geburten, Pilotstudien aus dem Neugeborenencreening lassen aber unter Berücksichtigung aller bisher bekannten genetischen Varianten eine häufigere Prävalenz von 1:7.000 vermuten.

Nahezu alle Organe können betroffen sein. Sowohl die Manifestationsart als auch das Manifestationsalter sind von der jeweils vorliegenden Mutation abhängig. Bei Vorliegen klassischer Mutationen treten Symptome schon im Kleinkindesalter auf. Die Diagnosestellung kann dadurch erschwert sein,

dass gleichzeitig krankheitstypische und unspezifische Symptome vorliegen können. Charakteristische Symptome sind z.B. schmerzmittelresistente, neuropathische Schmerzen an den Akren, speziell an den Fingern und Zehen, die mit Akroparästhesien einhergehen und eine Hypo- bis Anhidrose, die zu einer Hitzeintoleranz führt; ebenfalls gilt die Cornea verticillata (Hornhautveränderung) als krankheitstypisch. Zu der unspezifischen Symptomatik gehören Bauchschmerzen, rezidivierende Diarrhö, aber auch Obstipation, Tinnitus, chronic Fatigue, Depression. Weitere Symptome können sein: Proteinurie, transiente ischämische Attacken (TIA's), Schlaganfälle, Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Angiokeratome, Tinnitus. Im Vordergrund steht in jedem Lebensalter die renale, kardio- und zerebrovaskuläre Symptomatik.

Die schon seit Jahren zugelassene Enzymersatztherapie (EET) wirkt stabilisierend. Die zuletzt zugelassene, äquivalent zu der EET orale Chaperontherapie, kommt nur für bestimmte Mutationen, die eine Restenzymaktivität bedingen, in Frage.

## Mukopolysaccharidosen

Die Mukopolysaccharidosen (MPS) gehören ebenfalls zu der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Pathogene Mutationen in den jeweiligen Genen führen zu absolutem Enzymmangel bzw. reduzierter Enzymaktivität. In Folge werden, die in den Lysosomen liegenden sauren Mukopolysaccharide (Glykosamineglykane) nicht bzw. unvollständig abgebaut und akkumulieren. Es kommt zu einer Zellvergrößerung, Störung der Zellfunktionen und Inflammation. Die Speicherung der nicht abgebauten Glykosaminoglykane ist meistens äußerlich im Gesicht sichtbar, im Sinne von vergrößerten Gesichtszügen (volle

Lippen und Wangen, Makroglossie, dickere Haut). Charakteristisch ist eine Dysostosis multiplex, also eine Skelettbeteiligung (Makrocephalie, Brachydaktylie, auffällige Wirbelkörper, Kleinwuchs), eine Hepatomegalie und im Verlauf eine Herzvergrößerung. Die meisten MPS gehen mit einer Entwicklungsretardierung oder -regression einher.

Es gibt nur für wenige MPS eine stabilisierende Enzymersatztherapie. Die Patienten haben durch die dennoch zunehmende Substratspeicherung eine verkürzte Lebenserwartung.

## Fazit

LSD sind seltene genetisch bedingte Multisystemerkrankungen, von denen einige kurativ behandelt werden können. Ist die Symptomkonstellation (Symptomcluster) erkannt, kann man schneller die Diagnose stellen und eine Frühbehandlung erwirken. Wichtig dabei ist, an diese seltenen Krankheiten zu denken! Für eine Reihe von LSD stehen Trockenbluttests gratis zur Verfügung, die niederschwellig zum Screening eingesetzt werden sollten. ←

### Prim. Univ. Prof. Dr. Thomas Stulnig

3. Medizinische Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien

### Dr. Vassiliki Konstantopoulou

Pädiatrische Stoffwechselmedizin (PMM)

Medizinische Leitung des Österreichischen Neugeborenen Screenings

Abteilung für Pulmologie, Allergologie & Endokrinologie

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Medizinische Universität Wien

Klaus-Dieter Kieslinger

## Parkinson

Kompakte Hilfe für  
Angehörige und Betroffene

Mit Parkinson den Alltag meistern:  
Was sind die Symptome, wie entsteht die Erkrankung,  
wie kann man Parkinson behandeln und wie erlangt  
man trotzdem eine möglichst hohe Lebensqualität?

Dieses Buch zeigt Betroffenen und ihren Angehörigen,  
wie der Alltag mit Parkinson leichter fällt und weckt  
(wieder) die Lebensfreude.



VdÄ | VERLAGSHAUS  
DER ÄRZTE

€ 17,90

zzgl. € 3,90 Versandkosten

2. aktualisierte Auflage, 128 Seiten,

ISBN: 978-3-99052-230-1

Bestellungen unter:

Tel. 01/512 44 86-19

Fax: 01/512 44 86-24

E-Mail: office@aerzteverlagshaus.at

www.aerzteverlagshaus.at/shop

oder im Buchhandel



# „Diagnosezeit verkürzen“

Weshalb die Diagnose seltener Erkrankungen eine Herausforderung ist und welche Rolle dabei Hausärzte spielen erklärt Dr. Erwin Rebhandl, Universitätslektor für Allgemeinmedizin und Präsident der Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit, im Gespräch mit Sophie Fessel.

**W**as sehen Sie als das größte Problem für die Behandlung seltener Erkrankungen? Aus meiner Sicht ist es ein Problem, dass es bei den meisten Patientinnen und Patienten sehr lange dauert, bis sie zu einer klaren Diagnose kommen. Derzeit sind etwa 6'000 bis 8'000 seltene Erkrankungen bekannt, und bis ein Patient zu einer Diagnose kommt, kann es oft Jahre dauern – wenn es überhaupt gelingt. Diese Zeit gilt es zu minimieren, denn die Diagnose zu stellen bedeutet, dass eine adäquate Therapie zumindest angedacht werden kann.

**Welche Rolle spielen dabei die AllgemeinmedizinerInnen?** Als HausärztInnen kommt uns insofern eine wichtige Rolle zu, als dass wir Symptome, die nicht klar einer Erkrankung zuzuordnen und nicht kurzfristig in den Griff zu bekommen sind, auch hinsichtlich möglicher seltener Erkrankungen weiter abklären. Wenn man aufgrund der Symptome den Verdacht hegt, eine seltene Erkrankung könnte vorliegen, sollte der Hausarzt die Abklärung durch die richtige Stelle einleiten – nur so können PatientInnen früher zu einer Diagnose kommen. In Anbetracht der vielen seltenen Erkrankungen ist das aber eine Herausforderung.

**Wie können Hausärztinnen und Hausärzte bei dieser Rolle unterstützt werden?** Wichtig sind Fortbildungen, vor allem für HausärztInnen, KinderärztInnen und InternistInnen – also al-



*Hilfreich wären Zentren, die auf die Früherkennung seltener Erkrankungen spezialisiert sind.*

ler, die in der Patientenversorgung an vorderster Front stehen und oft die erste Anlaufstelle im Gesundheitssystem bei neuen, unklaren Symptomen sind. Sie gilt es für seltene Erkrankungen zu sensibilisieren und zu schulen, wie sie bei unklaren Symptomen vorgehen können sowie welche ersten Schritte sie setzen können, wenn der Verdacht auf eine seltene Erkrankung vorliegt. Ein wichtiger Fortschritt ist zum Beispiel, dass sich auch Kongresse für Allgemeinmedizin mit seltenen Erkrankungen befassen.

**Welche Maßnahmen setzt die Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit – AM plus?** Die Initiative hat eine online Datenbank initiiert, die eine Recherche bei Verdacht auf eine seltene Erkrankung unterstützt. „Symptomsuche“

ermöglicht es Ärztinnen und Ärzten, mit einer einfachen Stichwortsuche Hinweise auf seltene Erkrankungen zu erhalten. Als suchender Arzt gibt man Symptome, sowie Grund- und Begleiterkrankungen ein, und die Datenbank gibt an, welche seltenen Erkrankungen vorliegen könnten. Gleichzeitig erhält man Informationen darüber, wohin der Patient oder die Patientin für eine genaue Abklärung geschickt werden kann, sowie welche diagnostischen Maßnahmen eingeleitet werden sollten und welche Therapien zur Verfügung stehen. Wir beschränken uns dabei auf die seltenen Erkrankungen, die einer Therapie zugänglich sind – wo also bei einer Diagnose konkrete therapeutische Schritte gesetzt werden können und eine frühe Diagnose wichtig ist. Derzeit sind 59 Krankheitsbilder in der Datenbank erfasst.

**Welche strukturellen Veränderungen wären wichtig für Patienten mit seltenen Erkrankungen?** Wir haben hier den nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen, der sicher ein guter Plan ist, aber aus meiner Sicht noch nicht bis zur Basis durchgedrungen ist. Auf Basis des Aktionsplans sollten den Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern auch die entsprechenden Informationen vermittelt werden. Hilfreich wären Zentren, die auf die Früherkennung seltener Erkrankungen spezialisiert sind, an die also PatientInnen bei Verdacht auf Vorliegen einer seltenen Erkrankung zur Abklärung verwiesen werden könnten. ←



# Seltene Erkrankungen in der Hämatologie

## HÄMOPHILIE UND VON WILLEBRAND SYNDROM

Im Bereich der Hämatologie und Hämostaseologie gibt es viele unterschiedliche Erkrankungen, die die Definitionen von rare diseases und ultra-rare diseases erfüllen.

Die bekanntesten Blutgerinnungsstörungen sind die Hämophilie  
und die von Willebrand'sche Erkrankung.

### Hämophilie

Die Hämophilie ist das Musterbeispiel der „Bluterkrankheit“, obwohl dieser Begriff mehrere, pathophysiologisch und klinisch durchaus unterschiedliche Erkrankungen umfasst. Die klassische Hämophilie A ist eine genetische Erkrankung, bei der der Gerinnungsfaktor VIII unzureichend gebildet wird, bei der Hämophilie B fehlt der Faktor IX.

Da die Gene für beide Faktoren am X-Chromosom lokalisiert sind ergibt sich ein durchaus interessanter Erbgang, der schon im 18. Jahrhundert beschrieben wurde, da er in adeligen Familien gehäuft auftrat. Bei Frauen kann am gesunden X-Chromosom eine ausreichende Menge Gerinnungsfaktor VIII (oder IX) produziert werden, sodass sie keine (oder nur eine milde) Blutungsneigung haben. Sie können jedoch das mutierte X-Chromosom weiter vererben (sie sind sogenannte Konduktorinnen), sodass 50% der männlichen Nachkommen keinen Faktor VIII oder IX bilden und damit von Geburt an eine klinisch relevante Blutungsneigung entwickeln. Töchter von Konduktorinnen sind zu 50% ebenfalls Konduktorinnen, je nachdem ob sie von der Mutter das gesunde oder mutierte X-Chromosom erben. Frauen mit Mutationen an beiden X-Chromosomen sind extrem selten. Nicht immer besteht eine positive Familienanamnese, Mutationen im Faktor VIII oder IX Gen können auch spontan auftreten. Die Hämophilie ist selten, von 100.000 Männern haben ca. 12,8 eine Hämophilie A und ca. 2,7 eine Hämophilie B.

Die Blutungsneigung von Hämophilen (dieser Begriff bezieht sich also nur auf männliche Patienten) ist abhängig vom Schweregrad des Faktormangels (Tab.1), aber auch von individuellen Eigenschaften und dem Lebensstil. Typische Blutungsereignisse betreffen vor allem die großen Gelenke und die Muskulatur (durch die mechanischen Belastungen) und können spontan auftreten. Unbehandelt verursachen solche Blutungen Schmerzen und progrediente Gelenks-Schäden bis hin zu schweren Deformierungen. Auch nach Operationen oder Verletzungen kann es zu schweren, lebensbedrohlichen Blutungen kommen.

Die Diagnostik einer Hämophilie ist einfach, es besteht eine isolierte Verlängerung der APTT, und eine Messung der Faktor-Aktivität bestätigt die Diagnose. Heutzutage ist aber auch die genetische Analyse mit genauer Identifikation der zugrunde liegenden Mutation Standard.

Zur Behandlung einer Hämophilie gibt es heute mehrere mögliche Strategien. Klar ist, dass alle Hämophilen von früher Kindheit an eine prophylaktische Therapie zur Verhinderung von Blutungen bekommen sollten. Bei geplanten Operationen oder Verletzungen muss zusätzlich behandelt werden. Ideales Ziel wäre, Blutungen komplett zu verhindern und den Patienten ein normales Leben zu ermöglichen. Behandlungsmöglichkeiten sind in Tab. 2 angeführt. Der fehlende Gerinnungsfaktor kann durch Injektion von rekombinant hergestellten oder aus Plasma extrahierten Faktorkonzentraten zugeführt werden, wobei →

Tab. 1: Schweregrade und Blutungsmuster der Hämophilie

Faktor-Aktivität	Schweregrad	Häufigkeit bei Hämophilie A	Blutungsmuster
< 1%	schwer	40 %	Spontanblutungen (Gelenke, Muskulatur, ...) Nachblutungen nach Verletzungen und Operationen
1-5 %	mittelschwer	10 %	Selten Spontanblutungen, Nachblutungen nach Verletzungen und Operationen
5-40%	leicht	50 %	Nachblutungen nach Verletzungen und Operationen

Tab. 2: Behandlungsmöglichkeiten für die Hämophilie

Faktorkonzentrat	Quelle	Halbwertszeit	Indikation	Hinweise
Desmopressin	synthetisch		Leichte und mittelschwere Hämophilie A	Tachyphylaxie, Flush, Elektrolytstörungen
Humanes F VIII Konzentrat	rekombinant	normal (10-12 h)	Hämophilie A ohne Hemmstoff	
Humanes F VIII Konzentrat	rekombinant	verlängert (18-40 h)	Hämophilie A ohne Hemmstoff	
Humanes F VIII Konzentrat	plasmatisch	normal (10-12 h)	Hämophilie A ohne Hemmstoff	
Humanes F IX Konzentrat	rekombinant	normal (18-20 h)	Hämophilie B ohne Hemmstoff	
Humanes F IX Konzentrat	rekombinant	verlängert (80-100 h)	Hämophilie B ohne Hemmstoff	
Humanes F IX Konzentrat	plasmatisch	normal (18-20 h)	Hämophilie B ohne Hemmstoff	
Porcines F VIII Konzentrat	rekombinant	normal (10-12 h)	Erworbene Hämophilie A	Kreuzreaktionen beachten
Aktivierter F VII	rekombinant	kurz (4-6 h)	Hemmkörper-Hämophilie A oder B	
Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat	plasmatisch	unbestimmt	Hemmkörper-Hämophilie A oder B	Nicht mit Emicizumab kombinieren
Emicizumab	rekombinant	lang (27 Tage)	Hämophilie A ohne und mit Hemmstoff	sc. Gabe
Emicizumab	rekombinant	lang (27 Tage)	Erworbene Hämophilie A	sc. Gabe noch off-label
Gentherapie: Valoctocogene Roxaparvovec	rekombinant	mehrere Jahre - lebenslang	Hämophilie A ohne Hemmstoff	
Gentherapie: Etranacogen dezaparvovec	rekombinant	mehrere Jahre - lebenslang	Hämophilie B ohne Hemmstoff	
Concizumab	rekombinant	80-90 h	Hämophilie A oder B ohne und mit Hemmstoff	In Entwicklung sc. Gabe
Fitusiran	rekombinant	unbestimmt	Hämophilie A oder B ohne und mit Hemmstoff	In Entwicklung Antithrombin-knock-out sc. Gabe

bei manchen Präparaten durch Modifikationen die Halbwertszeit deutlich verlängert werden konnte. Daher müssen die Patienten das Faktorkonzentrat nur mehr 2x/Woche (bei Hämophilie A) oder alle 2 Wochen (bei Hämophilie B) injizieren um vor Blutungen weitgehend geschützt zu sein. Allerdings können bis zu 30 Prozent aller Patienten mit schwerer Hämophilie innerhalb der ersten 50 Expositionstage Allo-Antikörper gegen den

Gerinnungsfaktor (der ja für das Immunsystem der Patienten „fremd“ ist) entwickeln (Hemmkörper-Hämophilie). Solche Patienten können dann nicht mehr mit dem Faktorkonzentrat behandelt werden, sie benötigen sogenannte Bypass-Präparate (z.B. rekombinanten aktivierten humanen Faktor VII oder aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate), um eine suffiziente Hämostase zu erzielen. Mittels Immuntoleranztherapie (mehr-

monatige hochdosierte Gabe von Faktorkonzentraten) kann versucht werden, eine Immunresistenz zu erzielen.

Moderne Behandlungsformen mit therapeutischen Antikörpern können auch subkutan verabreicht werden (z.B. Emicizumab alle 1-4 Wochen sc. ist bereits zugelassen), weitere Substanzen (z.B. Concizumab, Fitusiran, etc.) werden entwickelt. Diese sind dann auch bei Hemmkörper-Hämophilie wirksam. Auch die Gentherapie zur längerfristigen „Reparatur“ der Hämophilie A und B wurde in Studien bereits angewendet und ist teilweise schon zugelassen.

Das Management von Patienten mit Hämophilie ist komplex und benötigt viel Erfahrung. Solche Patienten sollten daher möglichst in zertifizierten Hämophilie-Behandlungszentren in Kooperation von Pädiatrie, Innere Medizin, Orthopädie und Physiotherapie betreut werden.

Neben der Hämophilie A und B sind auch noch andere genetisch bedingte Faktormängel bekannt, die aber nicht X-chromosomal vererbt werden und daher beide Geschlechter betreffen können. Unter Hämophilie C versteht man einen Faktor XI Mangel, ein Faktor V Mangel wurde früher als Parahämophilie bezeichnet. Je nach betroffenem Gerinnungsfaktor und dessen Rest-Aktivität bestehen unterschiedliche Blutungs-Phänotypen.

Eine sehr seltene Form der Hämophilie A kann durch Autoantikörper, die den Faktor VIII blockieren, verursacht werden (erworbene Hämophilie). Diese Erkrankung tritt vor allem bei älteren Patienten erstmals auf, ihr Management ist komplex und teuer. Die Blutungen betreffen vor allem die Haut, die tiefe Muskulatur, Weichteile und das Retroperitoneum, kaum aber Gelenke, und können schwer und lebensbedrohlich sein. Eine Behandlung mit humanen Faktor VIII Konzentraten ist meist wirkungslos, da die von den Autoantikörpern sofort blockiert werden. Mit Bypass-Präparaten oder rekombinantem porcinen Faktor VIII Konzentraten kann auch bei diesen Patienten eine Blutstillung erreicht werden, diese Therapien sind jedoch extrem teuer.

Seit zwei Jahren wird auch Emicizumab off-label für die erworbene Hämophilie mit großem Erfolg eingesetzt. Die kausale Therapie der erworbenen Hämophilie A ist jedoch die Immunsuppression um eine Elimination der Autoantikörper zu erreichen. Da die Standard-Therapie mit mehrwöchiger Gabe von Cortison und Cyclophosphamid bei den meist äl-

teren Patienten eine inakzeptable Toxizität und hohe Mortalität verursacht, wird heute meist mit Rituximab (off-label) behandelt. Trotz dieser Fortschritte bleibt das Management einer erworbenen Hämophilie herausfordernd und sollte nur in Abstimmung mit erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

## Von Willebrand Syndrom

Der von Willebrand Faktor hat vielfältige physiologische Funktionen, daher können Mutationen am Willebrand-Gen auch sehr unterschiedliche klinische Störungen verursachen. Das Willebrand Molekül ist sehr groß und komplex aufgebaut, es zirkuliert in Form von Multimeren, die durch Blutfluss-Scherkräfte gestreckt werden und dann an Thrombozyten, Endothelzellen und Kollagen sowie an Faktor VIII binden. Dadurch entstehen thrombozytäre Aggregate, die für die primäre Hämostase wichtig sind. Der gestreckte Willebrand Faktor wird aber auch im Sinne einer Regulation von ADAMTS13 spezifisch gespalten, wodurch das typische Multimerenmuster entsteht.

Die verschiedenen Formen des von Willebrand Syndroms sind in Tab. 3 dargestellt. Die häufigste Form (Inzidenz 1:100-1:1000) ist der Typ 1, bei dem eine absolute Verminderung der Willebrand Moleküle besteht. Dieser Typ ist durch klinisch milde Blutungsneigung (Schleimhautblutungen, Hypermenorrhoe, Hämatome, postoperative Nachblutungen) charakterisiert. Bei sehr niedrigen Willebrand Spiegeln kann ein Blutungsmuster wie bei Hämophilie A entstehen, auch kommt es häufig zur Ausbildung von intestinalen Angiodysplasien, die dann zu schwer behandelbaren gastrointestinalen Blutungen führen können. →

Tab. 3: Subtypen des von Willebrand Syndroms

Subtyp	Charakterisierung	Häufigkeit	Therapie
Low-Willebrand	Quantitative Verminderung der VWF Konzentration		Desmopressin
Typ 1	Quantitative Verminderung der VWF Konzentration	70-80 %	Desmopressin VWF-Konzentrat
Typ 2A	Reduktion der großen Multimere, daher verminderte Thrombozytenadhäsion	10-20 %	Desmopressin VWF-Konzentrat
Typ 2B	Vermehrte, spontane Thrombozytenbindung	5 %	VWF-Konzentrat
Typ 2 M	Verminderte Thrombozyten- oder Kollagenbindung	5 %	VWF-Konzentrat
Typ 2 N	Verminderte Faktor VIII Bindung	<5 %	VWF-Konzentrat
Typ 3	Fehlende VWF und FVIII Aktivität	<1 %	VWF-Konzentrat

VWF = von Willebrand Faktor; FVIII = Faktor VIII

## Seltene Erkrankungen in der Hämatologie

Der untere Grenzwert einer normalen Willebrand Aktivität ist nicht eindeutig, aufgrund der Abhängigkeit von der Blutgruppe (Blutgruppe 0 hat physiologisch niedrigere Willebrand-Spiegel). Dies erschwert die Unterscheidung vom „low-Willebrand-Syndrom“. Werte unter 30 % sind sicher pathologisch. Erst eine genetische Analyse kann dann zur Diagnose führen. Da der Willebrand Faktor ein akut-Phasen Protein ist, kann eine Spiegelbestimmung innerhalb von drei Wochen nach einer Infektion oder einem Akutereignis falsch hohe Werte liefern.

Die anderen Subtypen des von Willebrand Syndroms betreffen weitere Qualitäten des Willebrand Faktors (Multimerisierung, Bindungsstärken, etc.) und sind ohne genetische Analyse diagnostisch oft nicht eindeutig erfassbar. Zur Behandlung des von Willebrand Syndroms kann (bei Typ 1 und 2A) Desmopres-

sin verwendet werden, welches für ein bis vier Tage zum Anstieg der Willebrand Spiegel führt. Desmopressin kann intravenös, subkutan oder als Nasenspray verabreicht werden (Dosis 0,3 mcg/kg, maximal 4 Tage lang), eine orale Gabe ist wirkungslos. Die anderen Subtypen müssen mit Willebrand-hältigen Plasmapräparaten oder rekombinantem Willebrand Konzentrat intravenös behandelt werden. Vor allem bei Schleimhautblutungen hilft auch eine zusätzliche Behandlung mit Tranexamsäure. Das Management bei schwerem von Willebrand Syndrom ist ähnlich zur Hämophilie und sollte in Kompetenz-Zentren erfolgen. <

A.Univ.Prof.Dr. Paul Knöbl  
Universitätsklinik für Innere Medizin 1,  
Medizinische Universität Wien

### Literatur:

Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 24;375(21):2067-2080. doi: 10.1056/NEJMra1601561. PMID: 27959741.

Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 24;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x. PMID: 34168126

James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):280-300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265. PMID: 33570651; PMCID: PMC7805340.

# 13. Österreichischer Kongress für Seltene Erkrankungen

6.-7. Oktober 2023, Josephinum Wien

# Hoffnung

Der Blick in die Zukunft:  
Gentherapien für Seltene Erkrankungen  
im Brennpunkt



Weitere Informationen finden Sie unter:  
[www.forum-sk.congresspilot.com](http://www.forum-sk.congresspilot.com)