

ORPHAN & NEW DRUGS



Zeitschrift für Seltene Erkrankungen
und neue Arzneistoffe in der Pädiatrie

Erstausgabe

1. Jahrgang · Dezember 2022

**GRUNDLAGEN SELTENER
ERKRANKUNGEN**

**KASUISTIK
DRAVET-SYNDROM**

**NEUER ARZNEISTOFF
CANNABIDIOL**

Freiburger Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE),
Freiburg, **Baden-Württemberg**,
www.uniklinik-freiburg.de/fzse.html

Zentrum für Seltene Erkrankungen Heidelberg,
Heidelberg, **Baden-Württemberg**,
www.klinikum.uni-heidelberg.de/interdisziplinaere-zentren/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

Zentrum für Seltene Erkrankungen Mannheim,
Mannheim, **Baden-Württemberg**,
www.umm.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen/

Zentrum für Seltene Erkrankungen Tübingen,
Tübingen, **Baden-Württemberg**,
www.medicin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentren/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-zse?search=SELTENE%20ERKRANKUNGEN

Zentrum für Seltene Erkrankungen Ulm,
Ulm, **Baden-Württemberg**,
www.uniklinik-ulm.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen.html

Augsburger Zentrum für Seltene Erkrankungen (AZeSE),
Augsburg, **Bayern**,
www.uk-augsburg.de/zentren/azese-seltene-erkrankungen/ueberblick

Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen,
Erlangen, **Bayern**,
www.zseer.uk-erlangen.de

Care for Rare Center im Dr. von Haunerschen Kinderspital (CRC Hauner),
München, **Bayern**,
www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/de/zentren/Care_for_Rare-Center_-_CRCHauner_/index.html

Münchener Zentrum für seltene Erkrankungen,
München, **Bayern**,
www.klinikum.uni-muenchen.de/Muenchener-Zentrum-fuer-Seltene-Erkrankungen/de/index.html

Zentrum für Seltene Erkrankungen (TUM),
München, **Bayern**,
www.mri.tum.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

Zentrum für Seltene Erkrankungen Regensburg (ZSER),
Regensburg, **Bayern**,
www.ukr.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

Zentrum für seltene Erkrankungen Würzburg – Referenzzentrum Nordbayern,
Würzburg, **Bayern**,
www.ukw.de/behandlungszentren/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-zese/startseite

Berliner Centrum für Seltene Erkrankungen (BCSE),
Berlin, **Berlin**,
<https://bcse.charite.de>

Zentrum für Seltene und Ungeklärte Erkrankungen
am Carl-Thiem-Klinikum Cottbus,
Cottbus, **Brandenburg**,
ctk.de/info.php?object=contact&id_object=62&tab=ueber-uns

Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen Hamburg,
Hamburg, **Hamburg**,
www.uke.de/kliniken-institute/zentren/martin-zeitz-centrum/index.html

Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen (FRZSE),
Frankfurt/M., **Hessen**,
www.kgu.de/einrichtungen/zentren/frankfurter-referenzzentrum-fuer-seltene-erkrankungen-frzse

Zentrum für seltene Erkrankungen am Clementine Kinderhospital,
Frankfurt/M., **Hessen**,
www.clementine-kinderhospital.de/medizin-pflege/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

Zentrum für seltene Erkrankungen Giessen (ZSEGI),
Gießen, **Hessen**,
www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_zse/index.html

Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen (ZusE),
Marburg, **Hessen**,
www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_zuk/27241.html

Zentrum für seltene Erkrankungen Wiesbaden,
Wiesbaden, **Hessen**,
www.helios-gesundheit.de/kliniken/wiesbaden-hsk/unser-angebot/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen/unser-team

Zentrum für Seltene Erkrankungen der Uniklinik Rostock,
Rostock, **Mecklenburg-Vorpommern**,
selten.med.uni-rostock.de

Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG),
Göttingen, **Niedersachsen**,
<https://zseg.umg.eu>

Zentrum für Seltene Erkrankungen Hannover,
Hannover, **Niedersachsen**,
www.mhh.de/interdisziplinaere-zentren/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

Zentrum für seltene Erkrankungen Aachen (ZSEA),
Aachen, **Nordrhein-Westfalen**,
www.ukaachen.de/kliniken-institute/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-aachen-zsea/das-zentrum

Centrum für Seltene Erkrankungen Ruhr (CeSER),
Bochum, **Nordrhein-Westfalen**,
<https://centrum-seltene-erkrankungen-ruhr.de>

Zentrum für seltene Erkrankungen Bonn (ZSEB),
Bonn, **Nordrhein-Westfalen**,
<https://zseb.ukbonn.de>

Zentrum für Seltene Erkrankungen Düsseldorf,
Düsseldorf, **Nordrhein-Westfalen**,
www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

Essener Zentrum für Seltene Erkrankungen (EZSE),
Essen, **Nordrhein-Westfalen**,
www.ezse.de

Zentrum für seltene Erkrankungen Köln,
Köln, **Nordrhein-Westfalen**,
www.uniklinikum-jena.de/zse

Centrum für seltene Erkrankungen Münster,
Münster, **Nordrhein-Westfalen**,
www.ukm.de/zentren/seltene-erkrankungen

Zentrum für seltene Erkrankungen des Nervensystems (ZSEN) Mainz,
Mainz, **Rheinland-Pfalz**,
www.unimedizin-mainz.de/zsen/startseite/willkommen.html

Zentrum für seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum des Saarlands,
Homburg/Saar, **Saarland**,
www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrum_fuer_seltene_erkrankungen

UniversitätsCentrum für Seltene Erkrankungen Dresden (USE),
Dresden, **Sachsen**,
www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/universitaetscentren/use

Universitäres Zentrum für Seltene Erkrankungen Leipzig,
Leipzig, **Sachsen**,
www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/uzsel

Mitteldeutsches Kompetenznetz Seltene Erkrankungen (MKSE),
Magdeburg, **Sachsen-Anhalt**,
www.mkse.ovgu.de

Zentrum für seltene Erkrankungen Lübeck,
Lübeck + Kiel, **Schleswig-Holstein**,
www.uksh.de/zse-luebeck

Zentrum für seltene Erkrankungen Jena,
Jena, **Thüringen**,
www.uniklinikum-jena.de/zse

Liebe Leserinnen und Leser,

In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Da es mehr als 6.000 unterschiedliche Seltene Erkrankungen (SE) gibt, ist die Gesamtzahl der Betroffenen trotz der Seltenheit der einzelnen Erkrankungen hoch. Allein in Deutschland leben Schätzungen zufolge etwa vier Millionen Menschen mit einer Seltenen Erkrankung, in der gesamten EU geht man von 30 Millionen Menschen aus. Etwa 80 Prozent der Seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt oder mitbedingt, selten sind sie heilbar.

Matthias Bastigkeit

Orphan Diseases - davon sind die Waisen der Medizin betroffen. Viele Menschen in Deutschland leiden an einer Krankheit, mit der sie fast alleine sind oder die noch gar nicht bekannt ist.

Und tatsächlich werden die Betroffenen nicht selten eher stiefmütterlich behandelt: Von der Forschung, von der Pharmaindustrie, von Ärzten und Politikern, den Krankenkassen und auch von unserer leistungsorientierten Gesellschaft.

Die betroffenen Patienten sind meist junge Menschen. 75% der seltenen Krankheiten betreffen Kinder, rund 30% versterben vor dem fünften Lebensjahr. Nur etwa 12% der bekannten seltenen Erkrankungen treten erstmalig nach dem 18. Lebensjahr auf

Gerade deshalb ist der Pädiater gefordert, ist es doch er, der die Erstdiagnose stellt und die Weichen für eine patientenorientierte Therapie stellt. Die Betroffenen und deren Eltern fühlen sich oft allein gelassen. Der Kinderarzt arbeitet interdisziplinär mit speziellen Kliniken zusammen.

Auf Initiative des BMG wurde mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem ACHSE e. V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen), einem Dachverband von Selbsthilfeorganisationen aus dem Bereich Seltener Erkrankungen, das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegründet. Es besteht aus 28 Bündnispartnern (Spitzen- und Dachverbände der wesentlichen Akteure im Gesundheitswesen).



Die neue Fachzeitschrift will Sie als Leserschaft über seltene Erkrankungen und neue Arzneistoffe in der Pädiatrie informieren.

Der Verlag freut sich besonders, Herrn Prof. Dr. Lorenz Grigull für den wissenschaftlichen Beirat gewonnen zu haben. Der ausgewiesene Experte arbeitete 25 Jahren an der Medizinischen Hochschule Hannover als Kinderarzt. Sein klinischer Schwerpunkt dort lag in der Betreuung krebskranker Kinder. Seit 2020 leitet

Prof. Grigull die Sektion ‚Kinder‘ am Zentrum für seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum Bonn (ZSEB).

„Es heißt immer, im Durchschnitt wartet jeder Betroffene sieben Jahre – aber im Einzelfall dauert es auch 50 Jahre oder mehr“, so Grigull.

Man kann es nicht deutlich genug betonen: Sie als Pädiaterin/Pädiater sind eine Art Lotse – der den Patienten den Weg zu Experten und Therapien zeigt.

Die Fachzeitschrift Orphan & New Drugs ist die erste deutsche regelmäßig erscheinende Publikation, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigt.

Liebe Leserin, lieber Leser, helfen Sie uns! Senden Sie uns Vorschläge, über welche Erkrankungen Sie fundiert informiert werden möchten.

Ihr Matthias Bastigkeit
Chefredakteur

Inhalt ■ Erstausgabe

EINLEITUNG

- 3 Editorial
Matthias Bastigkeit
- 5 Geleitwort
Lorenz Grigull
- 6 Seltenen Erkrankungen mehr
Aufmerksamkeit schenken
Matthias Bastigkeit

STECKBRIEFE

Seltene Erkrankungen

- 10 Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)
Matthias Bastigkeit
- 14 Morbus Gaucher
Matthias Bastigkeit
- 18 Dravet-Syndrom – selten und nicht heilbar
Matthias Bastigkeit

KASUISTIK

- 22 Dravet-Syndrom – eine der häufigsten
epileptischen Enzephalopathien
im Kindesalter
*Matthias K. Bernhard, Henriette Kiep,
Andreas Merckenschlager*

NEUE ARZNEISTOFFE

- 25 Cannabidiol beim Dravet- und
Lennox-Gastaut-Syndrom
Matthias Bastigkeit

ERNÄHRUNGSMEDIZIN

- 29 Ketogene Diät bei Epilepsie
(Dravet-Syndrom)
Nikola Klün
- 31 Ganzheitliche Behandlungsstrategien
bei Autoimmunerkrankungen am Beispiel
des primären Sjögren-Syndroms
Constanze Lohse

AUS DER LITERATUR

- 35 Foreign Language-Syndrom
Matthias Bastigkeit

SONSTIGES

- 2 Übersicht Zentren für Seltene Erkrankungen
- 34 Impressum

Anmerkung der Redaktion:

In den Bezeichnungen „Kinder- und Jugendarzt“ bzw. „Kinder- und Jugendärzte“ und „Pädiater“ in dieser Zeitschrift sind grundsätzlich die Geschlechter „weiblich“, „männlich“ und „divers“ enthalten, bis der Deutsche Rechtschreibrat eine einheitliche Bezeichnung beschließt.

Geleitwort für Orphan & New Drugs

Lorenz Grigull

Liebe Kolleginnen und Kollegen, herzlich willkommen zur ersten Ausgabe der Zeitschrift Orphan & New Drugs (OND). OND möchte Leser:innen fundiert und praxisorientiert dort abholen, wo sie in der täglichen Praxis daheim sind: bei ihren pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit den großen und kleinen Sorgen. Gemeinsam wollen wir mit ihnen dorthin gucken, wo wir uns regelmäßig zu verirren drohen. Bei der Suche nach einer Antwort auf seltsame Symptome, ungewöhnliche Therapien und ratlose Therapeutinnen und Therapeuten liegt daher der Fokus bei OND auf dem Thema Seltene Erkrankungen, supportive Maßnahmen oder innovative Ansätze.

Das Thema der Seltenen Erkrankungen (SE) („Orphan Diseases“) ist bei Kinderärztinnen und -ärzten gut verortet. Mehr als 70 % der SE werden im Kindes- und Jugendalter manifest. Die Betroffenen und ihre Familien werden daher regelhaft pädiatrisch diagnostiziert, therapiert und auch die Transition erfolgt schließlich mit kinderärztlicher Moderation. Entsprechend logisch erscheint es daher, „den Seltenen“ mehr Raum zuzugestehen, auch wenn „selten“ leider regelmäßig mit „nicht so wichtig“ gleichgesetzt wird.

In dieser ersten der dann vierteljährlich erscheinenden Ausgabe finden Sie einen ersten Aufschlag zum Thema. Hoffentlich lesen Sie sich fest und freuen sich dann mit uns auf die folgenden Exemplare. Im vorliegenden Heft werden Sie Lesens- und Wissenswertes zum Dravet-Syndrom erfahren. Wer jetzt innerlich aufstöhnt („Ohje, immer diese Eigennamen und Syndrome ...“) sei beruhigt. Sogar für nicht-Neuropädiater verbergen sich hinter dem Dravet-Syndrom sehr wertvolle Erkenntnisse! So konnte am Dravet-Syndrom in den letzten Jahren unglaublich viel zu der Bedeutung der Natriumkanäle bei ganz unterschiedlichen Erkrankungen gelernt werden! Entsprechend eröffnen sich hier natürlich auch Perspektiven hin zu bislang ungeahnten therapeutischen Möglichkeiten.



FOTO: ALESSANDRO WINKLER, UMG PRESSEABTEILUNG

Und immer wieder: die Brücke zwischen den Familien und den Expertinnen und Experten sind die niedergelassenen Kinderärztinnen und -ärzte. Wertschätzende und respektvolle Zusammenarbeit sind daher wohl die wichtigsten Zutaten, wenn es darum geht, die Familien professionell zu begleiten.

OND wird daher für Sie, liebe Leser:innen, zukünftig hoffentlich auch eine solche Brücke sein, eine Brücke zum besseren Verständnis für ausgewählte seltene Erkrankungen, für supportive Maßnahmen oder innovative Therapien. Kurzum eine Brücke, mit der Sie Ihre Patientinnen und Patienten zukünftig noch besser behandeln können.

Herzliche Grüße vom Zentrum für seltene Erkrankungen in Bonn (ZSEB)

Ihr
Lorenz Grigull



FOTO: © MOMIUS - STOCK.ADOBE.COM

Seltenen Erkrankungen mehr Aufmerksamkeit schenken

Die Bezeichnung für seltene Erkrankungen entstammt einem Gleichnis. Sie werden als Orphan Diseases bezeichnet. Orphan bedeutet aus dem Lateinischen „Waise“. Diese verwaisten Erkrankungen und deren Therapie lassen aber auch nicht selten den Patienten allein zurück.

Matthias Bastigkeit

Vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an einer seltenen Erkrankung. Hinter ihnen liegt oft eine Odyssee langer und vergeblicher Diagnoseversuche. Sie fallen häufig durch das diagnostische und therapeutische Raster.

Die europäische Kommission schätzt, dass etwa 10 % aller Menschen weltweit (grob geschätzt 400 Millionen) eine seltene Erkrankung haben. Selten bedeutet in Europa, dass weniger als 5:10 000 Menschen von dieser Erkrankung betroffen sind. Rund 6000–8000 seltene Erkrankungen sind bekannt, jedes Jahr werden etwa 250 neue seltene Erkrankungen beschrieben. 50–75 % betreffen Kinder, von denen etwa 30 % jedoch vor dem Erreichen des 5. Lebensjahres sterben. 80 % aller seltenen Erkrankungen werden als genetisch basiert eingeschätzt.

Die Anzahl der Patienten mit seltenen Erkrankungen ist mehr als doppelt so hoch, wie die Anzahl der Rheumapatienten. Doch hier liegt nur eine Handvoll von Krankheitsbildern vor, bei Orphan Diseases bilden tausende Krankheiten diese Gruppe. Patienten mit seltenen Erkrankungen brauchen statistisch gesehen 5 bis 30 Jahre, bis sie ihre korrekte Diagnose erhalten. Selbst wenn das dann geschehen ist, ist das Arsenal der Therapiemöglichkeiten begrenzt oder gar nicht vorhanden (2).

Pädiater sind gefragt

Etwa 50–75 % aller seltenen Erkrankungen beginnen in der Kindheit. Doch durch verbesserte Diagnostik und die zunehmenden Therapieoptionen erreichen

viele Kinder mit einer seltenen Erkrankung das Erwachsenenalter.

In den letzten 14 Jahren hat sich die Erforschung seltener Erkrankungen und deren Therapien rasant entwickelt. 1999 gab es lediglich fünf Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, heute sind es mehr als 100. 1.200 Medikamente befinden sich in der Testphase oder warten auf eine Zulassung.

Der überwiegende Teil der Seltenen Erkrankungen ist bis heute unheilbar und mit schwersten Beeinträchtigungen für die Betroffenen und ihrer Familien verbunden. Es mangelt an Spezialisten und Spezialambulanzen und oftmals sind keine wirksamen Therapien vorhanden.

Bündnis als Sprachrohr für Betroffene

Das Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) sieht folgende Probleme (3):

- die große Heterogenität der Krankheiten
- ein mangelndes Bewusstsein für und geringe Kenntnisse über SE
- besonders bei Primärversorgern
- die lückenhafte Abbildung eines Diagnoseweges
- die unzureichende Vernetzung relevanter Fachdisziplinen
- die unzureichende Vergütung des Zeitbedarfs für Diagnosestellung und Versorgung
- das Fehlen qualitätsgeprüfter Informationsquellen.

Die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) ist ein Netzwerk von Selbsthilfeorganisationen. Die Vereinigung tritt als Sprachrohr, Multiplikator und Vermittler auf. Sie will „die Seltenen“ in das

öffentliche Bewusstsein bringen, Forschungsförderungen anregen sowie Ärzte und Therapeuten vernetzen.

ACHSE vertritt mit ihren mehr als 130 Patientenorganisationen deren Interessen in Politik und Gesellschaft, in Medizin, Wissenschaft und Forschung national und auf europäischer Ebene.

Der eingetragene Verein ist als Nationale Allianz Seltener Erkrankungen Mitglied der Europäischen Organisation für Seltene Krankheiten EURORDIS – Rare Disease Europe (1).

Eine weitere, internationale Anlaufstelle für Betroffene und Mediziner ist Orphanet (5).

In diesem Netzwerk arbeiten 37 Länder zusammen, es wird von der Europäischen Kommission kofinanziert.

Die Datenbank ist eine umfassende und von Experten überprüfte Wissensdatenbank speziell für seltene Erkrankungen.

Orphanet enthält Beschreibungen über 6.172 klinisch eindeutige Orphan Diseases.

Der medizinische Laie erfährt von diesen Erkrankungen meist aus Fernsehserien wie Dr. House. Die beginnen meist mit Morbus oder enden auf Syndrom, die eingesetzten Arzneistoffe haben lange, unaussprechlicher Namen mit Endungen wie -mab, -nib, -flix, -bat oder andere.

Neue Therapien, neue Hoffnungen

Für Arzneimittel gegen Seltene Leiden gilt bislang der Zusatznutzen bis zu einem GKV-Umsatz in Höhe von nicht über 50 Mio. Euro automatisch als belegt an.

Obwohl es weniger als 100 Orphan Drugs in der EU gibt, sind 20 von ihnen auf der Liste der Top 30 der Medikamente mit dem höchsten Apothekenverkaufspreis. Nicht selten ruft das unter Patienten und Kostenträgern Unmut hervor. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass die Entwicklung von ODs sehr

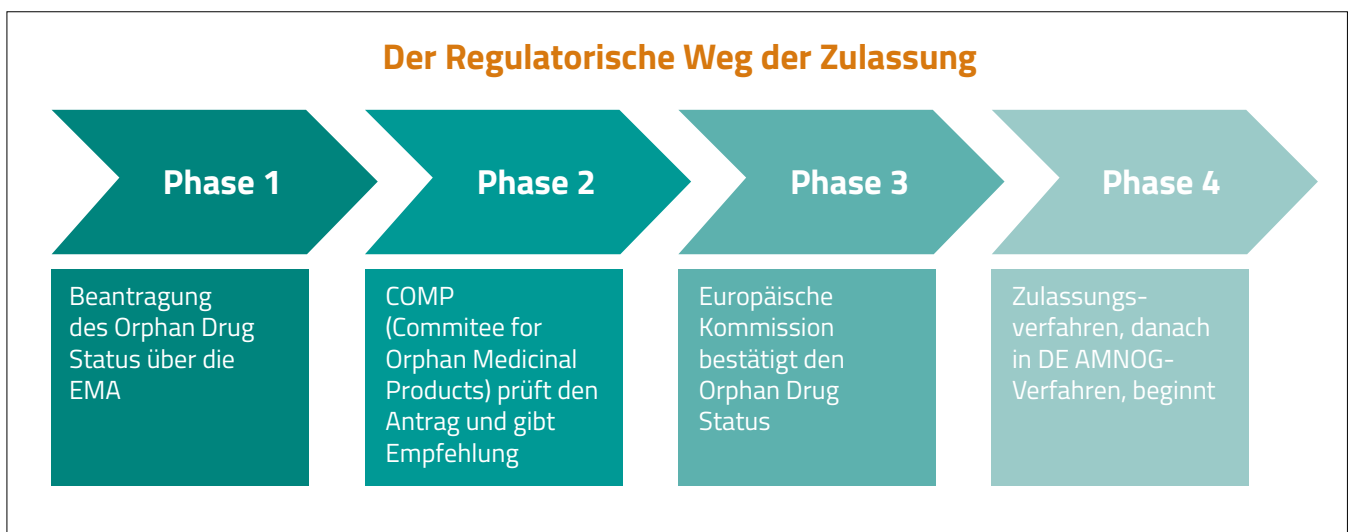


Abb. 1: Zulassung von Orphan Drugs

zeitaufwendig und kostenintensiv ist. Die Rekrutierung von Probanden ist schwierig und die Anzahl der potenziellen Patienten nach erfolgreicher Zulassung ist gering. Bemerkenswert ist, dass etwa zwei Drittel der Firmen, die Orphan Drugs zulassen, nur dieses eine Arzneimittel in ihrem Portfolio haben.

Das „teuerste Medikament der Welt“ ist auch ein Orphan Drug. Eine Infusion kostet etwa zwei Millionen Euro, dazu später mehr im Beitrag.

Zulassungsverfahren vereinfacht

Das Verfahren zur Zulassung eines Wirkstoffs als Orphan Drug (OD) verläuft zweistufig. Als Erstes erfolgt die Zuerkennung des Orphan Status durch den Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA. Die Zulassung eines Orphan Drug erfolgt im zweiten Schritt durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Orphan Drugs können sehr viel leichter als andere Wirkstoffe ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren (Fast Track Procedure) zugesprochen bekommen.

Ein Unternehmen, das ein OD auf den Markt bringen möchte, genießt zahlreiche Vorteile für die Prüfung. Eine wissenschaftliche Beratung durch die Zulassungsbehörde EMA kostet etwa 75 000 Euro, das Zulassungsverfahren etwa 250 000 Euro. Kleinen und mittleren Unternehmen werden diese Kosten erlassen. Diese und weitere Vergünstigungen sind notwendig und sinnvoll, um einen Anreiz für Entwicklung

von ODs zu schaffen. Die Verordnung ist seit dem Jahr 2000 in Kraft, bis dahin wurde etwa ein entsprechendes Arzneimittel pro Jahr zugelassen. Die Verordnung hat dazu geführt, dass jetzt durchschnittlich ein Dutzend ODs pro Jahr in der EU zugelassen werden, Tendenz steigend. In den USA sind die Zulassungshürden geringer, dort sind etwa fünf Mal so viele ODs zugelassen als in der EU.

Bei der Nutzenbewertung durch das IQWiG, wenn das Arzneimittel die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro im Jahr überschreitet, kommen zahlreiche Probleme auf den Hersteller zu. Der Standard der Nutzenbewertung basiert auf randomisierten, zweiarmigen, doppelt verblindeten placebokontrollierten klinischen Studien. Zahlreiche ODs erhalten zwangsläufig den Stempel „kein Zusatznutzen“, weil diese Kriterien nicht erfüllt werden können. Eine placebokontrollierte Studie ist aus ethischen Gründen meist nicht vertretbar. Die Patienten in der Placebogruppe würden untherapiert versterben.

Speicherkrankheiten weit verbreitet

Auch wenn die Liste der seltenen Erkrankung lang ist, ist die der pathogenetischen Eingruppierungen kurz. Die meisten ODs sind zugelassen bei Karzinom-erkrankungen, Enzymdefekten oder Lysosomalen Speicherkrankheiten.

Deshalb sind viele Orphan Drugs Biologika, aber auch bekannte Wirkstoffe wie Ibuprofen und Mannitol werden bei seltenen Erkrankungen eingesetzt.

80 Prozent der Erkrankungen sind genetisch determiniert und verursachen bereits vor dem 18. Geburts-

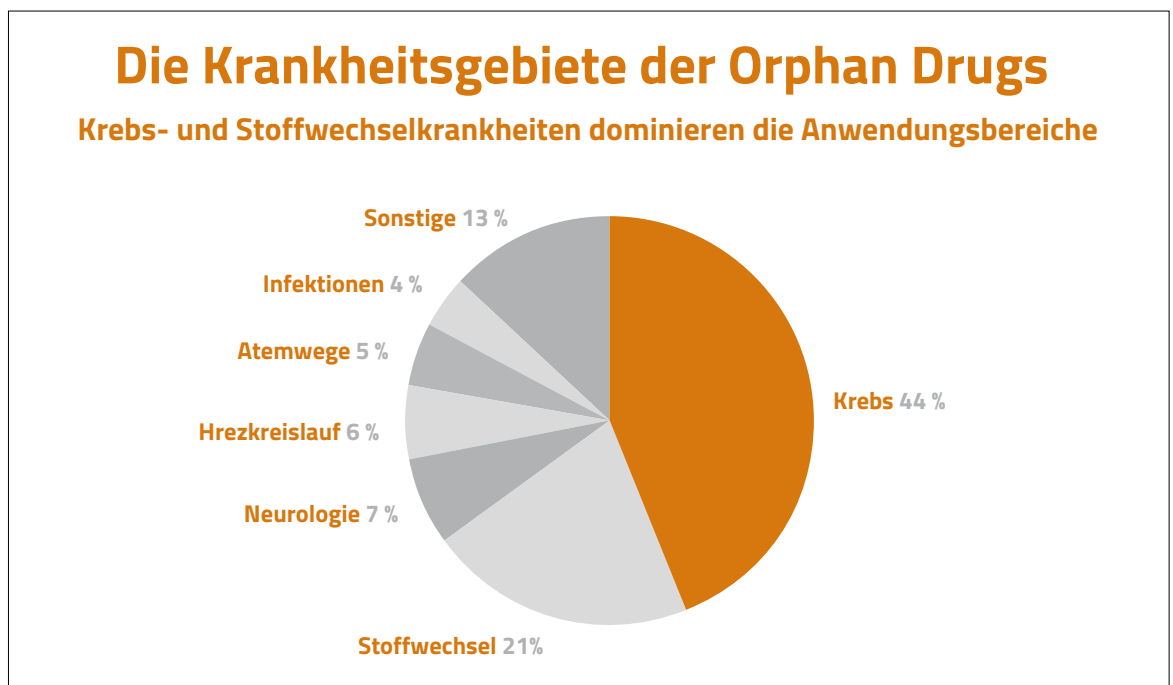


Abb. 2: Indikationen von Orphan Drugs

tag Probleme. Die Genveränderungen können angeboren oder durch Umwelteinflüsse erworben sein.

Mit der Schere an den Schaden

Wo möglich sollte in der Medizin grundsätzlich eine kausale Therapie angestrebt werden. Für die meisten seltenen Erkrankungen würde dies eine Gentherapie bedeuten. Gibt's schon, gab auch schon einen Nobelpreis dafür, ist aber ethisch nicht unumstritten.

Durch Genom-Editing kann die DNA in einer lebenden Zelle verändert werden.

Diese Technologie hat das Potenzial, viele genetische Krankheiten zu behandeln, die durch Veränderungen im genetischen Code verursacht werden.

Koch PJ, Koster MI. Rare Genetic Disorders: Novel Treatment Strategies and Insights Into Human Biology. *Front Genet.* 2021 Aug 6;12:714764.

Werkzeuge zur Genom-Editierung ermöglichen die Ursache und nicht nur die Symptome von genetischen Krankheiten zu bekämpfen, indem sie eine Art genetische Operation durchführen.

Gene oder DNA-Abschnitte können hinzugefügt, ersetzt und/oder entfernt werden, um für die Krankheit verantwortliche Mutation zu korrigieren. Das neueste Genom-Editing-System ist das CRISPR/Cas9-Verfahren.

Es ist schnell, preiswert, zielgenau und technisch vergleichsweise einfach anzuwenden.

Wichtig ist, dass diese Technologie sich in der Entwicklung befindet und es noch viele Jahre dauern kann, bis Genome Editing den Patienten mit seltenen Krankheiten direkt zugutekommen könnte.

Der Arzt mit den Scherenhänden

Bei den herkömmlichen Methoden der Gentherapie wird den Zellen eines Patienten in der Regel eine funktionelle Kopie eines Gens hinzugefügt, ohne die ursprüngliche mutierte Kopie zu entfernen.

Wenn jedoch das mutierte Gen weiterhin ein schädliches Protein produziert, wird das Hinzufügen einer gesunden Kopie die Krankheit nicht bessern. Beim Genome Editing wird das mutierte Gen korrigiert und nicht nur eine funktionsfähige Kopie eingeschleust.

CRISPR /Cas9 ist von bakteriellen Enzymen abgeleitet und verwendet ein Leitmolekül, das der DNA ähnelt, aber in viel kürzerer Form in der Zelle vorhanden ist.

Sobald das Cas9-Enzym die DNA an der Zielstelle schneidet, kann das System die fehlerhafte DNA-Sequenz durch eine gesunde Version ersetzen.

CRISPR steht für **C**lustered **R**egularly **I**nter-spaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats. CRISPR ist eine im Laufe der Evolution entstandene Genomsequenz, mit der sich Bakterien gegen Viren, und zwar Bakteriophagen, wehren. Im Prinzip handelt es sich hierbei um Fragmente viraler DNA, die auf natürlichem Wege in das Bakteriengenom integriert wurden.

Werden diese in RNA übersetzt, binden die RNA-Fragmente an sogenannte Cas (CRISPR associated)-Proteine. Bei Kontakt mit viraler DNA bzw. RNA, deren Sequenz komplementär zur RNA dieses Komplexes ist, bindet selbige an die DNA (RNA) des Virus. Das Cas-Protein zerstört daraufhin das virale genetische Material; eine Vermehrung und Weiterverbreitung des Virus wird verhindert.

CRISPR-Cas9-Verfahren werden in ersten klinischen Studien an Patienten mit HIV oder der Muskeldystrophie Duchenne getestet.

Der DÄB-Ethikausschuss (Deutscher Ärztinnenbund) befürwortet, dass medizinische Forschung vorangetrieben wird, die zur Verbesserung aktuell unbefriedigender Therapiemöglichkeiten führt.

Gentherapie am Start

Seit Mai 2020 ist in Europa Zolgensma gegen Spinale Muskelatrophie als Gentherapie zugelassen.

Unbehandelt führt sie oft vor Erreichen des zweiten Lebensjahres zum Tod. Eine einzige Infusion kann die Erkrankung stoppen.

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie begrüßt es, dass die Genersatztherapie jetzt auch in Europa zur Verfügung steht. Aufseiten der Betroffenen ist die Möglichkeit einer einmaligen intravenösen Therapie verständlicherweise mit großen Hoffnungen verbunden.

Der Alleinstellungsmerkmal und die einmalig zu verabreichende Applikation macht Zolgensma zum kostspieligsten Medikament der Welt. Es sollte nicht vergessen werden, dass damit die Erkrankung geheilt und ein Leben gerettet wird.

Wie in der gesamten Therapie bei seltenen Erkrankungen sollten aus medizinethischen Gründen finanzielle Aspekte eine untergeordnete Rolle spielen, damit die Patienten nicht verwaist und allein gelassen sind.

Literatur

1. www.eurordis.org
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020 Feb;28(2):165-173. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0.
3. www.namse.de
4. Koch PJ, Koster MI. Rare Genetic Disorders: Novel Treatment Strategies and Insights Into Human Biology. *Front Genet.* 2021 Aug 6;12:714764.
5. www.orpha.net

KORRESPONDENZADRESSE

Matthias Bastigkeit
Uni.-Doz. pharm.
Chefredakteur
redaktion@seltene-erkrankungen-ond.de

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

Neue Option beim „stone man syndrome“: Palovaroten

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) verursacht fortschreitende Immobilität und reduzierte Lebenserwartung aufgrund der Entwicklung eines großen Volumens heterotoper Knochen in den Skelettmuskeln. Es handelt sich um eine autosomal dominante Krankheit mit einer Prävalenz von etwa 1 pro 1,5–2,0 Millionen Menschen. Schon kleine Verletzungen führen dazu, dass Muskeln und Bindegewebe durch Knochen ersetzt werden. Selbst intramuskuläre Injektionen sind Tabu.

Matthias Bastigkeit

Ursache ist eine Mutation im Gen *ACVR1* (Activin A Rezeptor I), welches eine Kontrollfunktion über Wachstumsfaktoren in Knochen und Muskelgewebe hat und bei der Ossifikation während der Entwicklung eine Rolle spielt. Mutation können spontan auftreten oder autosomal dominant vererbt werden.

Muskeln werden zu Knochen

Charakteristisch ist die Knochenbildung in Muskeln, Sehnen und Bändern. Diese ektopische Knochenbildung ist als heterotope Ossifikation (HO) bekannt.

Patienten mit FOP werden oft mit einer großen Zehe mit Hallux-valgus-Deformität geboren. Obwohl diese Fehlbildung bei Patienten mit der klassischen FOP-Mutation (R206H) immer vorhanden ist, kann sie in ihrer Schwere variieren und bei Patienten mit FOP-Mutationsvarianten möglicherweise nicht vorhanden sein. Andere Skelettanomalien wie Exostose können ebenfalls auftreten, sind aber weniger konsistent vorhanden.

Heterotrope Ossifikationen gehen häufig lokale an der Stelle der heterotropen Knochenentwicklung voraus, das sogenannte Flare-up. Schübe und nachfolgende HO-Bildung können durch Muskeltrauma (Stürze, intramuskuläre Injektionen, chirurgische Eingriffe) ausgelöst werden, aber auch spontan auftreten. Nicht alle Schübe induzieren HO. Die ersten HO-Episoden und Schübe beginnen oft im Alter von etwa 5 Jahren,

obwohl es große Unterschiede im Alter des Beginns zwischen den Patienten gibt. Dem Pädiater kommt hier eine besondere Bedeutung als Diagnostiker zu.

Diagnose oft retardiert

Aufgrund der Seltenheit ist die Diagnose oft um 5–6 Jahre verzögert. Wenn FOP vermutet wird, basierend auf der anormalen kurzen Zehe oder Anzeichen eines Aufflammens oder einer heterotopen Ossifikation, wird eine Mutationsanalyse empfohlen. Die heterotope Knochenbildung folgt einem charakteristischen Entwicklungsmuster im ganzen Körper:

- Die erste HO tritt typischerweise im Nacken und oberen Rücken auf.
- Mit zunehmendem Alter sind auch distale Körperteile zunehmend betroffen.
- Schließlich sind fast alle Gelenke des Körpers funktionell ankylosiert, was die Patienten rollstuhlabhängig macht, normalerweise vor dem 30. Lebensjahr.

Bei FOP treten häufig kardiopulmonale Komplikationen auf. HO um den Brustkorb herum und ankylosierende Rippen verursachen eine Lungenrestriktion und schließlich ein Thoraxinsuffizienzsyndrom (TIS). Dies macht die Patienten besonders anfällig für virale und bakterielle Lungenentzündungen. TIS, Pneumonie und Trauma sind die Haupttodesursachen bei diesen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren. Das Zwerchfell, die Zunge, Augen und der

Herzmuskel sind bei Patienten mit FOP nicht von HO betroffen.

Nutzen müssen individuell von Patient und Arzt abgewogen werden.

Fortschritte in der Pathophysiologie

In den letzten Jahren gab es zahlreiche neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie der FOP. Die Entdeckung der ursächlichen Missense-Mutationen (R206H) im ACVR1 (Activin-Rezeptor Typ 1)-Gen ist eines der Beispiele. Diese autosomal dominante, oft De-novo-Mutation ist für 97% aller FOP-Fälle verantwortlich. Die Mutation bewirkt einen Funktionsgewinn des Activinrezeptors Typ 1/Aktivinrezeptor-ähnliche Kinase 2 (ACVR1/ALK2), wodurch dieser empfindlich gegenüber Activin A, hyperempfindlich gegenüber BMP-Liganden und „Leaky Signaling“ in Abwesenheit von Stimulation wird.

Die Stimulation von ACVR1/ALK2 verursacht eine Phosphorylierung, was wiederum eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren verursacht, was letztendlich zu einer heterotopen Knochenbildung führt.

Wissenschaftler des Forschungslabors „Bone-Lab“ des Universitätsklinikums an der TU Dresden haben entdeckt, dass das der Transferrinrezeptor-2 (Tfr2) zwei Systeme miteinander verknüpft. Tfr2 ist verantwortlich für den Eisenstoffwechsel und wurde als neue Komponente im Knochenstoffwechsel entdeckt. Tfr2 bindet BMPs (Bone morphogenetic proteins), welche für die Mineralisierung des Knochens verantwortlich sind.

Die Bindungsregion von Tfr2 kann auch zur Neutralisation von BMPs zur Vermeidung von fehlplatzierte Knochenbildung eingesetzt werden. Somit ergibt sich hypothetisch ein neuer therapeutischer Ansatz (7).

Medizinisches Management

Die Behandlung ist komplex und erfordert ein interdisziplinäres vorgehen.

Maßnahmen zur Vorbeugung von Weichteilverletzungen sind entscheidend für die Anleitung von FOP-Patienten. Es müssen Vorkehrungen getroffen werden, um Stürze zu vermeiden, die mit abnehmender Mobilität häufiger auftreten können.

Mangelernährung kann sich bei FOP-Patienten als Folge von Kieferankylose entwickeln.

Um den Verlust der Lungenfunktion hinauszuzögern, werden FOP-Patienten ermutigt, sich so viel zu bewegen, wie es ihre Mobilität zulässt.

Ein angepasstes Impfprogramm für Kinder ist erforderlich, da eine intramuskuläre Immunisierung nicht verabreicht werden sollte und einige Impfstoffe einen Schub auslösen, selbst wenn sie subkutan verabreicht werden (4).

Alle derzeit von der FDA zugelassenen Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 werden intramuskulär verabreicht. Eine Impfung gegen SARS-CoV-2 wird daher derzeit nicht routinemäßig empfohlen. Risiken und

Pharmazeutische Behandlung

Ein Eckpfeiler der aktuellen Behandlung von Schüben sind entzündungshemmende Medikamente. Eine hochdosierte Behandlung mit Kortikosteroiden sollte innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Auftreten eines Aufflammens in einem großen Gelenk begonnen und für ca. fortgesetzt werden mindestens 4 Tage.

Schübe im Nacken- und Rückenbereich sind weniger anfällig für eine Kortikosteroidtherapie.

Die Dauer der Behandlung mit Kortikosteroiden kann je nach Ansprechen auf die Therapie verlängert werden, aufgrund der Risiken von Nebenwirkungen einer Langzeitanwendung von Kortikosteroiden wird jedoch eine kurze Dauer (unter vier Tagen) bevorzugt. In einer Studie über den natürlichen Verlauf von FOP-Schüben berichteten 31% der Patienten über eine Verbesserung der Symptome mit Kortikosteroiden und 12% berichteten, dass die Kortikoidtherapie zu einer vollständigen Auflösung der Symptome führte (6).

NSAR werden häufig sowohl als entzündungshemmende als auch als analgetische Arzneimittel bei FOP-Patienten verwendet. Prostaglandine sind bei FOP-Patienten, die einen Schub erleiden, erhöht, was auf eine mögliche Wirkungsweise von NSAIDs hinweist.

Mehrere andere Klassen von Medikamenten wurden off-label zur Behandlung von FOP verschrieben. Bisphosphonate wirken auf den Knochenstoffwechsel und könnten FOP über mehrere Wege beeinflussen (2).

Vermutlich sind Mastzellen-Inhibitoren aufgrund des Vorhandenseins von Mastzellen in frühen FOP-Läsionen wirksam. Die Behandlung mit Imatinib, die mehrere mit FOP in Zusammenhang stehende Signalwege beeinflusst, hat gezeigt, dass sie die subjektive Intensität von Schüben reduziert, aber die Hemmung von HO wurde bei Patienten nicht untersucht (5).

Palovaroten hemmt heterotrope Ossifikation

Mehrere Forschungen zur Entwicklung therapeutischer Arzneimittel haben sich auf die gezielte Hemmung des ACVR1-Rezeptors, des ACVR1-Liganden, der intrazellulären BMP-Signalübertragung und entzündlicher Auslöser der Krankheitsaktivität konzentriert.

Retinoide sind metabolische Derivate von Vitamin A, umfassen eine Gruppe lipophiler Moleküle, zu denen Retinol, Retinylester und Retinsäure gehören, und sind für die embryonale Entwicklung und die postnatale Funktion mehrerer Gewebe und Organe unerlässlich. Das Skelett ist streng auf Retinoide angewiesen.

Retinoid-Signale werden normalerweise während der Chondrogenese abgeschwächt und exogene Reti-



FOTO: © MORTITION – STOCKADOBEL.COM

Ausblick

Zahlreiche weitere Ansätze befinden sich in klinischer Erprobung, so beispielsweise neutralisierenden Antikörpern gegen Aktivin A als Behandlung der heterotopen Ossifikation bei FOP. Dieser Ansatz wurde in Zellen, die die ACVR1-Mutation R206H tragen, und in Mausmodellen getestet und zeigte eine gute Wirksamkeit bei der Verringerung der heterotopen Verknöcherung. Darüber hinaus wurde die pS-mad1/5/8-Signalisierung durch Aktivin A auch in induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) von FOP-Patienten nachgewiesen. Dieser Antikörper wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

Eine weitere Strategie zur Blockierung der aberranten ACVR1-Signalübertragung konzentriert sich auf die mTOR-Signalübertragung. Die Blockierung des mTOR-Signalwegs mit Rapamycin verhinderte die Aktivin A-induzierte chondrogene und osteogene Differenzierung und hemmte die heterotope Knochenbildung *in vivo*.

Außerdem ist ein niedermolekularer Inhibitor mit ausreichender Spezifität für den ALK2-Rezeptor, um die unerwünschte Rezeptoraktivität zu kontrollieren, in Erprobung.

Literatur

1. Chakkalakal S.A., Uchibe K., Convente M.R., Zhang D., Economides A.N., Kaplan F.S., Pacifici M., Iwamoto M., Shore E.M. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1^{R206H} fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) Mutation. *J. Bone Miner. Res.* 2016;31:1666–1675.
2. Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, et al. Depletion of mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an Acvr1R206H mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):269–282.
3. Huang J, Lin J, Li C, Tang B, Xiao H. Palovarotene Can Attenuate Heterotopic Ossification Induced by Tendon Stem Cells by Down-regulating the Synergistic Effects of Smad and NF- κ B Signaling Pathway following Stimulation of the Inflammatory Microenvironment. *Stem Cells Int.* 2022 Apr 28;2022:1560943.
4. Kaplan F, Mukaddam M, Baujat G, et al. The medical management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: current treatment considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP.* 2019;1:1–111.
5. Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: a report of seven cases. *Bone.* 2018;109:276–280. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.019
6. Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, et al. The natural history of flare-ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): a comprehensive global assessment. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):650–656
7. Rauner M., Baschant U., Roetto A., *et al.* Transferrin receptor 2 controls bone mass and pathological bone formation via BMP and Wnt signalling. *Nat Metab* 1, 111–124 (2019).

noid-Agonisten können die Chondrogenese effektiv und schnell blockieren. Agonisten für Retinsäurerezeptoren (PAR α oder RAR γ) hemmen experimentell die Chondrogenese der heterotopen Ossifikation in transgenen Mausmodellen von FOP.

Eines der Arzneimittel der RAR γ -Klasse ist Palovaroten, ein hochspezifischer RAR γ -Agonist, der bereits in Studien für ein durch α -1-Antitrypsin induziertes Emphysem bewertet und dessen Sicherheitsprofil gut charakterisiert wurde. Palovaroten hemmt die heterotope Ossifikation und erhält die Beweglichkeit und das Wachstum der Gliedmaßen im Mausmodell von FOP (1).

Smad- und NF- κ B-Signalwege spielen eine synergistische Rolle bei der HO-Bildung. Palovaroten hemmt die HO-Bildung, indem es die Smad- und NF- κ B-Signalwege blockiert (3).

Palovarotene wird auch in Phase-2-Studien zur Behandlung erblicher multipler Exostosen zur Unterdrückung der Bildung von Osteochondrom untersucht. Palovarotene verringert den Prozentsatz der FOP-Patienten, die eine heterotope Ossifikation entwickeln, die Zeit bis zur Auflösung der Schübe und die von den Patienten berichteten Schmerzen. Derzeit läuft eine Phase-3-Studie (Clinicaltrials.gov-Registrierung NCT03312634).

Palovaroten ist ein bekanntes Teratogen, das beim sich entwickelnden Fötus Fehlbildungen der Gliedmaßen verursacht und das Wachstum bei Kindern beeinträchtigen kann. Andere potenzielle Risiken von Palovaroten sind Pankreatitis, Hör- und Sehstörungen, Geschwüre im Mund, Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht und trockene Haut.

Die Phase-III-Studie MOVE (NCT03312634) ist eine noch andauernde, offene, einarmige Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Palovaroten im Rahmen einer Langzeittherapie bzw. bei der Behandlung von Flare-ups.

KORRESPONDENZADRESSE

Matthias Bastigkeit
 Uni-Doz. pharm.
 Chefredakteur
 redaktion@seltene-erkrankungen-ond.de

NASALE KONGESTION UND MUSKELHYPOTONIE BEIM KLEINKIND?



Möglicherweise steckt ein AADC-Mangel dahinter

Bei einem Kleinkind mit nasaler Kongestion und Hypersalivation zeigen sich zudem Muskelhypotonie und Bewegungsstörungen, okulogyre Krisen und Entwicklungsverzögerungen? In seltenen Fällen ist der Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangel die Ursache. Die Erbkrankheit führt zu lebensverkürzenden motorischen und autonomen Funktionsstörungen, Entwicklungsverzögerungen und vorzeitigem Tod.¹⁻³ Jetzt gibt es Hoffnung für Patienten mit AADC-Mangel: Seit Juli 2022 ist die Gentherapie Upstaza™ (Eladocagene exuparvec) als erste krankheitsmodifizierende Behandlung in Europa zugelassen.⁴

Wenn Eltern dem Pädiater ihren Säugling oder ihr Kleinkind mit ständig verstopfter Nase vorstellen und sie die weiteren Symptome z. B. als Muskelschlappheit (Muskelhypotonie), ständiges Schreien, extremes Schwitzen, häufiges Augenverdrehen (okulogyre Krisen) und andere Bewegungsstörungen beschreiben, sollte man hellhörig werden. Diese Auffälligkeiten können verschiedene Ursachen haben, in seltenen Fällen kann der autosomal-rezessiv vererbte AADC-Mangel zugrunde liegen. Er wird durch Mutationen im Dopa-Decarboxylase-Gen (DDC) verursacht.⁵ DDC codiert für das Enzym AADC, das eine Schlüsselrolle bei der Neurotransmittersynthese spielt. Die betroffenen Kinder leiden an einem kombinierten Mangel an Dopamin, Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin.³ Fehlen diese Neurotransmitter, kommt es zu einer Hemmung der postsynaptischen neuronalen Signalübertragung im Zentralnervensystem, die für die motorische Entwicklung, das Verhalten und die autonome Funktion erforderlich ist.⁶

Die korrekte Diagnose ist entscheidend

Ein AADC-Mangel kann sich mit vielen teils unspezifischen Symptomen manifestieren. Zumeist treten die ersten Symptome schon sehr früh auf, im Mittel mit 2,7 Monaten.³

Vor allem wenn neben nasaler Kongestion und Muskelhypotonie auch okulogyre Krisen auftreten oder die Kinder die Meilensteine der Entwicklung nicht erreichen, sind weiterführende Untersuchungen auf AADC-Mangel ratsam. Einen ersten Anhaltspunkt gibt – nach Magnetresonanztomografie (bei AADC-Mangel unauffällig) sowie Blut- und Urintests zum Ausschluss anderer Erkrankungen – die Bestimmung von 3-O-Methyldopa (3-OMD) im Blut.³ Hierfür können Trockenblutkarten z. B. im Stoffwechsellabor der Universität Heidelberg angefordert werden.

Gentherapie Upstaza™ – Hoffnung für Patienten mit AADC-Mangel

Jetzt ist die Gensatztherapie Upstaza™ für die Behandlung von Patienten ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp zugelassen.⁴ Upstaza™ korrigiert den zugrunde liegenden genetischen Defekt, indem bei einem einmaligen stereotaktischen chirurgischen Eingriff ein funktionierendes DDC-Gen direkt in das Putamen eingebracht wird, wodurch das AADC-Enzym exprimiert und die Dopaminproduktion wiederhergestellt wird.^{4,8,9} Wirksamkeit und Sicherheit von Upstaza™ wurden in klinischen Studien und im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms nachgewiesen.¹⁰ Die Behandlung mit Upstaza™ führte zu deutlichen Verbesserungen der Motorik sowie von Kognition, Sprache, Gewicht und okulogyren Krisen.¹⁰

Quellen: 1 Manegold C et al. J Inher Metab Dis 2009; 32(3):371–380 2 Brun L et al. Neurology 2010; 75(1):64–71 3 Vassenberg T et al. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1):12 4 Upstaza™ Fachinformation, Stand Juli 2022 5 Chien YH et al. Mol Genet Metab 2016; 118(4):259–263 6 Pons R et al. Neurology 2004; 62(7):1058–1065 7 Garcia-Cazorla A et al. Mitochondrion 2008; 8(3):273–278 8 Chien YH et al. Annual Meeting of the Child Neurology Society, 2019. Poster P207 9 Chien YH et al. Lancet Child Adolesc Health 2017; 1(4):265–273 10 Tai CH et al. Mol Ther 2022; 30(2):509–518

PTC Therapeutics Germany GmbH, The SQUIRE 12, Am Flughafen, 60549 Frankfurt

Diagnostischer Ansatz bei vermutetem AADC-Mangel^{3,7}

Untersuchung auf AADC-Mangel bei:

Muskelhypotonie **UND** verzögerter motorischer Entwicklung **SOWIE** MRT, das nicht mit den klinischen Symptomen übereinstimmt

Bewegungsstörungen

> Okulogyre Krise > Dystonie > Hypokinesie und/oder Bradykinesie

Oft liegen autonome Störungen vor

• Ptosis • Temperaturinstabilität • Nasale Kongestion

Weitere Informationen finden Sie auf www.aadc-mangel.de und www.aadc-testen.de

Upstaza 2,8 x 10¹¹ Vektorgenome (Vg)/0,5 ml Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Bevor Sie Upstaza verschreiben, lesen Sie bitte die vollständige Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Wirkstoff: Eladocagene exuparvec. **Zusammensetzung:** Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 2,8 x 10¹¹ Vg von Eladocagene exuparvec in 0,5 ml extrahierbarer Lösung. Jeder ml der Lösung enthält 5,6 x 10¹¹ Vg Eladocagene exuparvec. Liste der sonstigen Bestandteile: Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Upstaza ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** sehr häufig (≥ 1/10): Einschlafstörungen, Reizbarkeit, Dyskinesie, häufig (≥ 1/100, < 1/10): Hypersalivation; mit dem neurochirurgischen Eingriff assoziierte Nebenwirkungen; sehr häufig (≥ 1/10): Anämie, Austritt zerebrospinaler Flüssigkeit; mit der Narkose assoziierte und postoperative Nebenwirkungen; sehr häufig (≥ 1/10): Pneumonie, Hypokaliämie, Reizbarkeit, Hypotonie, Blutung des oberen Gastrointestinaltrakts, Durchfall, Pyrexie, Abnormale Atemgeräusche; häufig (≥ 1/100, < 1/10): Gastroenteritis, Dyskinesie, Zyanose, Hypovolämischer Schock, Ateminsuffizienz, Mundulzeration, Dekubitus, Windeldermatitis, Ausschlag, Hypothermie, Zahnextraktion. **Warnhinweise:** Nur zum Einmalgebrauch. **Verkaufsabgrenzung:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** PTC Therapeutics International Limited, 70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, Irland. **Stand:** Juli 2022

Morbus Gaucher

Enzymdefekt mit weitreichenden Konsequenzen

Morbus Gaucher ist eine seltene vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die zu einer Störung des Lipidstoffwechsels führt. Es kommt zur Vergrößerungen der Milz und/oder der Leber, Veränderungen des Blutbildes sowie Knochenschmerzen. Beginnen kann die Erkrankung im Kindesalter harmlos und unspezifisch mit Bauchschmerzen und Völlefühl. Derzeit existieren zwei Therapieansätze, weitere befinden sich in der Forschung.

Matthias Bastigkeit

Angeborene Stoffwechselstörungen resultieren in erster Linie aus dem Mangel bestimmter Enzyme. Diese werden benötigt, um Fett oder Kohlenhydrate in Energie umzuwandeln oder in Aminosäuren oder andere (toxische) Metabolite abzubauen. Es gibt mindestens 40 weitere lysosomale Speicherkrankheiten, darunter Mukopolysaccharidose, Tay-Sachs-Krankheit und Morbus Fabry.

Die Gaucher-Krankheit (GD) ist eine „toxische Akkumulation“, eine angeborene Stoffwechselstörung aufgrund der Ansammlung von Glucocerebrosid-Lipiden. GD gehört zu den häufigsten lysosomalen Speicherkrankheiten. Lysosomen sind subzelluläre Organellen, die für den physiologischen Umsatz von Zellbestandteilen verantwortlich sind. Die Gaucher-Krankheit ist ein Beispiel für eine lokalisierte Toxizität. Sie hat eine Inzidenz von 1 zu 40.000 in der Allgemeinbevölkerung.

Medizinstudent als Entdecker

Die Entdeckung und den Namen verdankt die Erkrankung einem Medizinstudenten. Vor 140 Jahren wurde die Krankheit erstmals von dem Franzosen Philippe Charles-Ernest Gaucher in seiner Dissertation beschrieben.

In dieser Arbeit beschrieb Gaucher das Vorhandensein ungewöhnlich erscheinender Zellen in der Milz einer 34-jährigen Frau, die sich mit Splenomegalie vorstellte. Die Identifizierung ähnlicher Patienten mit denselben pathologischen Befunden in den Folgejahren führte dazu, dass die Erkrankung als „Gaucher-Krankheit“ bezeichnet wurde und die abnormalen Zellen als „Gaucher-Zellen“ bekannt wurden.

Erst 1901 erkannte N. E. Brill, dass die Gaucher-Krankheit eine autosomal-rezessive Erbkrankheit ist. Die neuronopathische Gaucher-Krankheit wurde

erstmalig 1927 erkannt. Die biochemische Grundlage für die von Gaucher beschriebene Störung wurde erst 1934, 50 Jahre nach Gauchers ursprünglicher Beschreibung, identifiziert.

Während die Proteinsequenz aufgeklärt wurde, ermöglichten neu verfügbare Techniken in der Molekularbiologie die Charakterisierung des Glucocerebrosidase-Gens (GBA1).

Bis heute gibt es keine wirksame krankheitsmodifizierende Therapie für die neurologische Beteiligung der Gaucher-Krankheit (12).

Die zugrunde liegende Ursache aller Formen der Gaucher-Krankheit sind Mutationen im GBA1-Gen, die zu einem lysosomalen Mangel an Glucocerebrosidase-Aktivität führen. Alle Formen der Gaucher-Krankheit führen zur toxischen Akkumulation von Glucocerebrosid-Lipiden, hauptsächlich in Leber, Milz und Knochenmark.

Einteilung von Morbus Gaucher

Bei der Gaucher-Krankheit kommt es zu einem Mangel an Aktivität des Enzyms β -Glucocerebrosidase (GBA), das am Abbau komplexer Glykosphingolipide beteiligt ist, was zu der Akkumulation von Glucosylceramiden in den Lysosomen verschiedener Zellen führt (7).

Die Krankheit hat drei Subtypen:

- Typ 1 oder nicht-neuropathische Form, mehr als 90 % der Fälle,
- Typ 2 oder die akute neuropathische Form und
- Typ 3 oder die chronische neuropathische Form. Alle Arten der Krankheit werden in einem autosomal-rezessiven Muster vererbt.

Es ist möglich, dass Patienten mit derselben Mutation sehr unterschiedliche Anzeichen und Symptome

entwickeln. Es ist auch möglich, dass Patienten mit ähnlichen Anzeichen und Symptomen sehr unterschiedliche genetische Mutationen ausweisen. Umweltfaktoren sowie die besondere genetische Ausstattung eines Individuums beeinflussen die phänotypische Ausprägung der Gaucher-Krankheit.

Die Anzeichen und Symptome der Gaucher-Krankheit können in viszeralen, hämatologischen, skelettalen und metabolischen Komponenten sein. Zu den viszeralen Komponenten gehören eine vergrößerte Leber und Milz (Hepatosplenomegalie).

Hämatologische Komponenten können Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie umfassen. Es wird angenommen, dass die Akkumulation von Cerebrosid im Knochenmark die Thrombozytenproduktion verringert, was zu einer niedrigen Thrombozytenzahl führt. Die Akkumulation von Cerebrosid in der Milz führt zu einem übermäßigen Abbau von Erythrozyten, was zu Anämie sowie zu einer aktiveren Elimination von weißen Blutkörperchen beiträgt. Die schnelle und vorzeitige Zerstörung von Blutzellen kann zu einem erhöhten Blutungs- und Infektionsrisiko führen.

Zu den Skelettkomponenten können Knochenbrüche, Knochenbrüche und Deformitäten gehören. Viele dieser Skelettanomalien werden der Ansammlung von mit Glucocerebrosiden beladenen Makrophagen im Knochenmark zugeschrieben, wo sie den Blutfluss und die Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff einschränken. Dies kann zu starken Schmerzen, Knochenzellnekrose, niedriger Knochendichte und Wachstumsanomalien führen.

Es kommt zu folgenden Symptomen:

- Schmerzlose Hepatomegalie und Splenomegalie
- Hypersplenismus und Panzytopenie
- Starke Gelenkschmerzen, die am häufigsten Hüften und Knie betreffen.
- Geruchs- und Wahrnehmungsstörungen (Typ I)
- Schwere Krämpfe, Hypertonie, geistige Behinderung und Apnoe (Typ II)
- Myoklonus, Krampfanfälle, Demenz und Augenmuskel-Apraxie (Typ III)
- Parkinsonismus
- Osteoporose
- Gelblich-braune Hautpigmentierung

Gaucher und Knochenerkrankungen

GD-bedingte Veränderungen auf zellulärer Ebene tragen zu einem verringerten Knochenaufbau bei Kindern, einer verringerten maximalen Knochenmasse bei jungen Erwachsenen und der weiteren Entwicklung einer niedrigen Knochenmasse mit zunehmendem Alter bei. Eine niedrige Knochenmasse ist der stärkste Faktor, der das Frakturrisiko in der Allgemeinbevölkerung beeinflusst, und wird auch mit Frakturen bei GD in Verbindung gebracht. Einige Merkmale unterscheiden GD1-Frakturen von der

Allgemeinbevölkerung. Die häufigste Frakturstelle bei GD1 ist die Wirbelsäule, gefolgt von der Hüfte, während die Hüfte die häufigste Stelle der postmenopausalen Osteoporose ist.

Andere Faktoren, die für GD1 spezifisch sind, wie z. B. kortikaler Knochenschwund, osteolytische Läsionen und fokale Störungen der Knochenarchitektur, können mit Frakturen in Verbindung gebracht werden.

Wie bei der Allgemeinbevölkerung ist eine signifikante Determinante des Frakturrisikos bei GD die Knochendichte, gemessen durch Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (DXA), mit einem 5,55-mal höheren Frakturrisiko an jeder Stelle im Vergleich zum Wirbelsäulen-Z-Score kleiner oder gleich -1 verbunden (6).

Die Studie von Khan ergab eine DXA-Knochendichte mit niedrigerem Schwellenwert für Frakturen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, was darauf hindeutet, dass zusätzliche GD-spezifische Faktoren existieren. Knochenerkrankungen bei GD-Patienten können verborgen bleiben und sich durch vorherige Splenektomie verschlimmern.

Akute schmerzhaftes Knochenkrisen treten häufiger bei Kindern auf (30 % der Kinder mit GD1). Sie schreiten in der Regel über 7–10 Tage fort und sind mit lokaler Entzündung, leichtem Fieber (38 °C), polynukleärer Leukozytose und einem mittelschweren Entzündungssyndrom verbunden. Diese Symptome ähneln einer Osteomyelitis (Pseudo-Osteomyelitis) und verzögern daher manchmal die Diagnose.

Enzyersatztherapie

Die Behandlung der Gaucher-Krankheit lässt sich in zwei Therapieoptionen einteilen.

Die Enzyersatztherapie (ERT) und die Substratreduktionstherapie. Die Enzyersatztherapie erfolgt als intravenöse Infusion, die das fehlende Enzym enthält.

Im Falle der Gaucher-Krankheit ist dies das GBA1-Enzym (auch Beta-Glucosylceramidase oder Beta-Glucocerebrosidase). Die FDA hat sowohl Imiglucerase als auch Velaglucerase alfa für die Enzyersatztherapie der Gaucher-Krankheit Typ 1 und 3 zugelassen. Die Enzyersatztherapie kann ein Enzymdefizit im Gehirn aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht ausgleichen und ist daher nicht wirksam zur Behandlung der Probleme des Zentralnervensystems, die mit der Gaucher-Krankheit vom Typ 2 und 3 in Verbindung gebracht werden.

Die Enzyersatztherapie hilft bei den nicht cerebralen Anzeichen und -Symptomen, die mit der Typ-3-Gaucher-Krankheit verbunden sind, beispielsweise vergrößerte Organe und Skelettprobleme.

Die Enzyersatztherapie korrigiert nicht den zugrunde liegenden genetischen Defekt und lindert nur Anzeichen, Symptome und anhaltende Schäden, die durch die Ansammlung von Toxinen verursacht werden (4).

ZNS

- Parkinsonismus

Hämatologisch

- Anämie
- Thrombozytopenie
- Leukopenie
- Erhöhte Inzidenz eines Multiplen Myeloms

Viszeral

- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Intestinelle Lungenerkrankung

Ossär

- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Knochennekrosen
- Osteopenie/Osteoporose
- Knochenkrisen

Metabolisch

- Untergewicht
- Wachstumsverzögerung

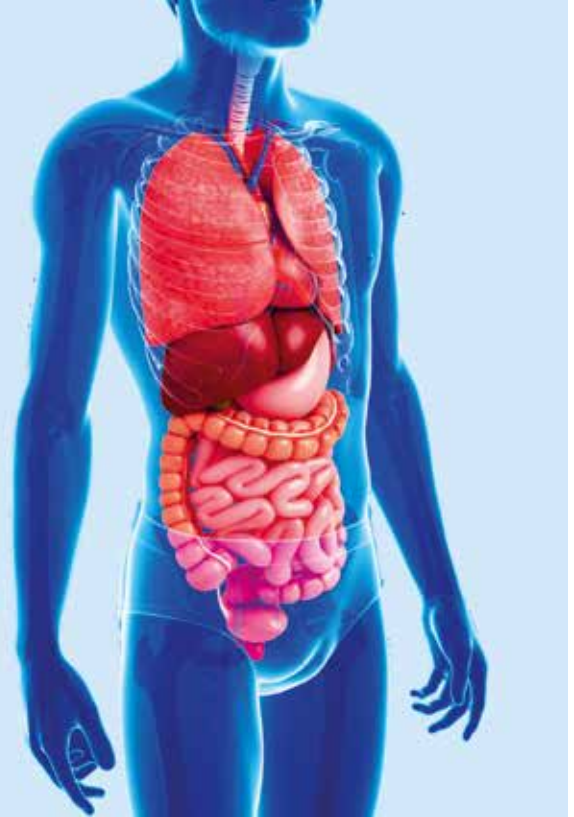


Abb. 1: Organmanifestation bei Morbus Gaucher

Substratreduktion

Die Substratreduktionstherapie ist ein oral verabreichtes niedermolekulares Medikament.

Das Ziel ist es, die Konzentrationen des Substrats so zu verringern, dass die Akkumulation des nachfolgenden toxischen Metaboliten auf eine Konzentration verringert wird, die klinisch weniger toxisch ist. Der erste Schritt in der Glycosphingolipid-Biosynthese wird gehemmt.

Es gibt zwei von der FDA zugelassene Medikamente zur Substratreduktionstherapie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Gaucher: Eliglustat und Miglustat.

Eliglustat, ein Glucosylceramid-Synthase-Hemmer, der die Blut-Hirn-Schranke nicht wirksam überwindet, ist nur bei Typ-1-Gaucher-Krankheit indiziert. Es ist noch nicht bekannt, ob Eliglustat bei Kindern sicher oder wirksam ist. Miglustat kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und könnte daher bei der Gaucher-Krankheit Typ 2 und 3 von Vorteil sein. Dennoch ist Miglustat derzeit nur zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Typ-1-Gaucher-Krankheit bei Erwachsenen indiziert.

Das Gaucher-Register der International Collaborative Gaucher Group (ICGG) ist eine beobachtende, longitudinale, internationale Datenbank klinischer, biochemischer und therapeutischer Merkmale von Patienten mit GD.

Die erste ICGG-Gaucher-Registeranalyse der Alglucerase/Imiglucerase-Ergebnisse bei 1028 GD1-Patienten zeigte, dass hämatologische, viszerale und skelettale Verbesserungen innerhalb der ersten 2 Behandlungsjahre auftraten und nach 5 Behandlungsjahren anhielten.

Eine 10-Jahres-Analyse von Registerpatienten berichtete über anhaltende Verbesserungen der mittleren Hämoglobinkonzentration, der Thrombozytenzahl, des Lebertolumens und der Knochenkrisen bei 757 GD1-Patienten nach einer Alglucerase/Imiglucerase-Behandlung (11).

Imiglucerase auch langfristig wirksam

Imiglucerase ist ein durch rekombinante DNA hergestelltes Analogon der humanen β -Glucocerebrosidase (GBA) und ist nur für die Behandlung von Typ-1-GD (der nicht-neuropathischen Form) und Typ 2 angezeigt (3 GD (die chronische neuropathische Form) zugelassen).

Es ist bei der Behandlung von Typ-2-GD (der akuten neuropathischen Form) nicht wirksam. Eliglustat ist als Kapsel verfügbar und minimiert die Ansammlung von überschüssigen Substraten durch Hemmung der Synthese. Die wichtigsten Vorteile der SRT sind ihre orale Verabreichung, die leichtere Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und das Erreichen anderer Organe. Zu den Nachteilen der ERT gehören die lebenslange intravenöse Verabreichung, die hohen Kosten und der fehlende Eintritt in das Nervensystem.

Nach 10 Jahren Imiglucerase-Therapie hatten etwa 90% aller Patienten, die bei der ersten Infusion anämisch waren, normalisierte Hämoglobinwerte.

Viele Patienten in einer Studie von Charrow et al. sprachen positiv auf die Behandlung mit Imiglucerase an, wie die Verringerung von Knochenkrisen und Knochenbeschmerzen zeigt. Von den nicht splenektomierten

Patienten, die bei der ersten Infusion über Schmerzen berichteten, klagten 93 % nach 10 Jahren weder über Knochenkrisen noch über Knochenschmerzen. Nach dem ersten Jahr der Behandlung mit Imiglucerase wurde über verminderte Knochenschmerzen und Knochenkrisen berichtet (2).

Substratinhibitoren oral verfügbar

Der große Vorteil der zweiten Therapieoption, der Substratinhibitoren, ist die orale Applikation. Miglustat ist eine Zweitlinienbehandlung, die angewendet wird, wenn die ERT vom Patienten nicht mehr akzeptiert wird oder aufgrund einer Unverträglichkeit nicht angewendet werden kann. Es ist während der Schwangerschaft streng kontraindiziert, und sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen Verhütungsmethoden anwenden. Bisher wurde keine Wirkung von Miglustat auf neurologische Symptome bei GD3 festgestellt, obwohl es die Blut-Hirn-Schranke passiert.

Ein weiterer Substratinhibitor ist Eliglustat. Die Studien zeigten eine signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo, Nicht-Unterlegenheit gegenüber Imiglucerase über einen Zeitraum von zwei Jahren und eine zufriedenstellende Sicherheit (5).

Eliglustat bietet geeigneten Patienten eine tägliche orale Therapiealternative zu zweiwöchentlichen Infusionen von ERT.

Ein Studie von Bouwien et al. zeigte, dass Imiglucerase und Eliglustat in Bezug auf ihre Wirkung auf den Hämoglobinspiegel, die Thrombozytenzahl sowie die Leber- und Milzgröße vergleichbar erfolgreich sind. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Eliglustat bei der Knochensynthese wirksamer ist als Imiglucerase (1).

In der Studie von Ibrahim et al. verbesserten sich die Parameter gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen, wobei der Zeitverlauf und das Ausmaß der Verbesserung bei den mit Eliglustat behandelten Patienten ähnlich waren wie bei den mit Imiglucerase behandelten Patienten (5).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Eliglustat waren Durchfall, Arthralgie, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Allerdings war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Eliglustat um 10 % höher als bei Imiglucerase. Die Hauptnebenwirkungen von Imiglucerase sind eine Immunantwort (15 %) und Überempfindlichkeitsreaktionen (50 %).

Die Studie von Cox et al. ergab, dass Patienten, die Eliglustat vier Jahre lang erhielten, keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigten und das Medikament gut vertragen wurde (3).

In einer Studie von Mystrie et al. in der offenen, placebokontrollierten Verlängerungsphase der klinischen ENGAGE-Studie wurde eine schrittweise Reduktion der viszeralen, hämatologischen und skeletalen Beschwerden dokumentiert (9).

Neue Therapieoptionen für Morbus Gaucher sind in Erprobung. Erkrankte bilden Antikörper gegen die angereicherten Glukosylceramide. Es kommt zur Bildung von Immunkomplexen, die zur Freisetzung der Substanz C5a führen.

Ein zukünftiges Therapieziel könnte die gezielte Blockade des Rezeptors für C5a sein, der sowohl die Anreicherung von Glukosylceramid in Immunzellen verhindert, als auch die Entzündungskette unterbricht, so eine Studie von Serfecz et al. (10).

Literatur

1. Bouwien E, Smid & Carla EM Hollak (2014) A systematic review on effectiveness and safety of eliglustat for type 1 Gaucher disease, Expert Opinion on Orphan Drugs, 2:5, 523-529.
2. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. Clin Genet. 2007 Mar;71(3):205-11.
3. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. Blood. 2017;129(17):2375-2383. doi:10.1182/blood-2016-12-758409.
4. Ersoy M, Pişkinpaşa H. Evaluation of endocrinological involvement and metabolic status in patients with Gaucher disease Type 1 and Fabry disease under enzyme replacement therapy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2022 Mar 3.
5. Ibrahim J, Underhill LH, Taylor JS, Angell J, Peterschmitt MJ. Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. Mol Genet Metab Rep. 2016;8:17-19. Published 2016 Jun 27.
6. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. J Bone Miner Res. 2012 Aug;27(8):1839-48.
7. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(2):157-164.
8. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2015;114(2):110-122. doi:10.1016/j.ymgme.2014.11.008
9. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. Am J Hematol. 2017;92(11):1170-1176. doi:10.1002/ajh.24877
10. Serfecz JC, Saadin A, Santiago CP, Zhang Y, Bentzen SM, Vogel SN, Feldman RA. C5a Activates a Pro-Inflammatory Gene Expression Profile in Human Gaucher iPSC-Derived Macrophages. Int J Mol Sci. 2021 Sep 14;22(18):9912.
11. Weinreb, N.J., Goldblatt, J., Villalobos, J. et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. J Inherit Metab Dis 36, 543–553 (2013).
12. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2015;114(2):110-122.

KORRESPONDENZADRESSE

Matthias Bastigkeit
 Uni-Doz. pharm.
 Chefredakteur
 redaktion@seltene-erkrankungen-ond.de

Dravet-Syndrom – selten und nicht heilbar

Das Dravet-Syndrom (DS) ist eine schwere, seltene und komplexe entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie, die 1 von 16.000 Lebendgeburten betrifft. Sie ist gekennzeichnet durch eine arzneimittelresistente Epilepsie, kognitive, psychomotorische und sprachliche Beeinträchtigungen sowie Verhaltensstörungen. Neue Therapieoptionen stehen nun für diese seltene Erkrankung zur Verfügung.

Matthias Bastigkeit

Epilepsie ist nach Schlaganfällen, Alzheimer und Migräne die vierthäufigste neurologische Erkrankung und betrifft weltweit etwa 65 Millionen Menschen. Etwa 70 % der Patienten erreichen mit Antiepileptika Anfallsfreiheit, während 30 % eine arzneimittelresistente Epilepsie haben. Das Dravet-Syndrom ist ein 1978 erstmals von Charlotte Dravet als „Schwere myoklonische Epilepsie des Kleinkindesalters, SMEI“ beschriebenes Krankheitsbild.

Je nach Alter des Kindes manifestiert sich die Erkrankung unterschiedlich

Die Erkrankung beginnt meist um 5–7 Monate mit heftigen - vorwiegend klonischen - Anfällen mit oder ohne Fieber. Im Gegensatz zu harmlosen und häufigen Fieberkrämpfen dauern diese Anfälle oft meistens mehr als 20 Minuten und sind oft nur mit Medikamenten zu stoppen. Der erste Anfall kann auch nach einer Impfung auftreten, da dies häufig auch der erste Anlass im Leben eines Kindes für Fieber ist. Es kann im weiteren Verlauf auch zu großen Anfällen ohne Fieber kommen. Bis zum Auftreten der Anfälle ist die Entwicklung der Kinder normal.

2.–5. Lebensjahr:

Im Kleinkindesalter treten meistens Absenzen oder myoklonische Anfälle mit einzelnen oder wiederholten Zuckungen an beiden Körperhälften auf. Manche Kinder leiden stundenlang bis mehrere Tage an somnolenten Phasen. Vereinzelt kommen auch Herdanfälle und Anfälle mit starken vegetativen Symptomen, wie Blutdruckanstieg oder Flush). Auch ein Verlauf mit ausschließlichem Auftreten großer Anfälle (frühkindliche Grand-mal-Epilepsie) ist möglich. Meistens zeigt sich in diesem Alter bereits ein Entwicklungsrückstand, oft kombiniert mit einem sehr überaktiven Verhalten.

6.–10. Lebensjahr:

Die Erkrankung tritt in eine stabile Phase ein, die Anzahl der Anfälle geht zurück oder persistiert. Eine Auslösung von Anfällen bei Anstieg der Körpertemperatur bzw. Aufregung besteht meistens weiter. Im Verhalten werden die meisten Kinder ruhiger, der geistige Entwicklungsrückstand wird deutlicher.

Im Jugend- und Erwachsenenalter nimmt die Häufigkeit der Anfälle meistens weiter ab, es besteht aber eine lebenslange Behandlungsbedürftigkeit. Oft kommt es im Jugendalter zu einer Verschlechterung der Gehfähigkeit durch Entwicklung eines „Kauergangs“. Dieser entsteht durch eine Mischung spastischer und ataktischer (= Störung des Gleichgewichts) Bewegungsstörungen.

Defekter Natriumkanal

Das Dravet-Syndrom (DS), auch bekannt als schwere myoklonische Epilepsie des Säuglingsalters, wurde 1978 von Charlotte Dravet beschrieben, es tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf (2:1).

Viele betroffene Kinder werden mit einer genetischen Mutation des SCN1A-Gens (Sodium channel protein type 1 subunit alpha) geboren, das den Bauplan für einen Natriumkanal enthält. Spannungsabhängige Natriumkanäle dienen in Neuronen und Muskelzellen der Bildung und Weiterleitung von Aktionspotentialen und sind verantwortlich für die Informationsverarbeitung in Neuronen und die Erregungsausbreitung in Muskelzellen. Sie bilden eine Pore in der Zellmembran und ermöglichen Natriumionen das Passieren der Zellmembran von extra- nach intrazellulär in Abhängigkeit von einer an der Membran anliegenden Spannung (2).

Die genetische Anomalie des SCN1A-Gens betrifft in der Regel den Subtyp Nav1.1a des Natriumkanals, der sich nahezu ausschließlich in den Nervenzellen des Gehirns findet.

Obwohl es sich um eine genetische Krankheit handelt, ist das Dravet-Syndrom in den meisten Fällen eine De-novo-Mutation, die nicht durch die Eltern vererbt wird, sondern spontan beim Kind erstmalig auftritt.

Auch Impfungen im Kindesalter, insbesondere Masern-Impfungen, sollten differentialdiagnostisch in die Anamnese einbezogen werden (4).

Fehlerhafter Bauplan auch bei anderen Erkrankungen

SCN1A-Mutationen wurden bislang bei unterschiedlichen Anfallstypen bzw. Epilepsie-Syndromen beschrieben, insbesondere bei einem Anfallsbeginn in den ersten beiden Lebensjahren, darunter häufig bei:

- SMEB (severe myoclonic epilepsy)
- PMEI (polymorphic myoclonic epilepsy in infancy)
- Generalisierten Epilepsien mit Fieberkrämpfen (generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)
- Partiellen Anfällen (infantile partial seizures with variable foci, seizures of infancy, cryptogenic focal epilepsy, severe infantile multifocal epilepsy)

DS ist eine Kanalopathie, eine entwicklungsneurologische epileptische Enzephalopathie, die keine reine Folge von Epilepsie ist, sondern direkt aus der Wirkung der genetischen Mutation entsteht.

Während der Begriff Kanalopathie Defekte in der porenbildenden Untereinheit des spannungsgesteuerten Natrium-, Calcium- oder Kalium-Signalkomplexes impliziert, sind die nicht-porenbildenden Komponenten auch für Physiologie und Krankheit von entscheidender Bedeutung. Neuronale Kanalopathien verursachen verschiedene Gehirnstörungen, einschließlich Epilepsie, Migräne und Ataxie. Mindestens 80 % der Fälle von DS sind mit Mutationen in Genen verbunden (3).

Mögliche Symptome sind:

- Verhaltensauffälligkeiten: oppositionelles Verhalten, Aggressionen, Perseveration (krankhaftes Beharren)
- Aufmerksamkeitsstörungen: hyperaktive oder autistische Züge
- verzögerte Sprachentwicklung und verwaschene Sprache
- Ataxie
- orthopädische Probleme
- motorische bzw. Gleichgewichtsprobleme
- niedriger Muskeltonus
- Schlafstörungen
- chronische Infekte
- Wahrnehmungsstörungen
- Störungen des autonomen Nervensystems

Anfall in der Badewanne

Der häufigste Anfallsauslöser bei kleinen Kindern ist ein rascher Wechsel der Umgebungstemperatur, wie ein warmes oder kaltes Bad. Auch heißes Klima

oder eine Veränderung der Körpertemperatur kann die Ursache sein. Manchmal führt auch eine nur leichte Erhöhung der Körpertemperatur zu einem Anfall. Fieber muss deshalb stets sofort behandelt werden. Neben körperlicher Anstrengung und Übermüdung sowie Infekten können auch Aufregung, Lärm oder visuelle Reize zu Anfällen führen.

Die derzeitige Erstlinientherapie für DS ist eine Kombination aus Clobazam und Valproinsäure.

Stiripentol wird häufig bei therapieresistenten Patienten kombiniert, ist jedoch keine von der FDA zugelassene Behandlung.

Leider bietet diese Kombination nicht nur keine vollständige Anfallskontrolle, sondern verursacht bei über 50 % der Patienten auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Eine wirksame Therapie für DS ist äußerst begrenzt.

Zahlreiche sonst gebräuchliche Antiepileptika verschlimmern die Erkrankung.

Serotonin wichtiger als gedacht

Trotz der Verfügbarkeit von über 30 Antiepileptika gibt es nicht DAS Pharmakon für alle Patienten. Dies Auswahl erfolgt neben der Anamnese nach einem try and error Auswahlverfahren.

Die Modulation bestimmter Subtypen von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)-Rezeptoren könnte bei der Behandlung von Epilepsie und ihren Komorbiditäten eine neue Option sein.

Es existieren 14 verschiedene 5-HT-Rezeptor-Subtypen, und die meisten Epilepsiestudien konzentrieren sich auf einen oder einige wenige dieser Untereinheiten.

5-HT_{1A}-Rezeptoren sind die am häufigsten untersuchten Rezeptoren in der 5-HT-Forschung. Strukturell unterscheiden sie sich signifikant von den anderen 5-HT-Rezeptoren und zeigen Ähnlichkeiten mit adrenergen Rezeptoren, die möglicherweise die hohe Affinität mehrerer adrenerger Mittel zu 5-HT_{1A}-Rezeptoren erklären.

Agonisten des 5-HT_{1A}-Rezeptors haben potenziell anxiolytische, antidepressive, antiepileptische, kognitionssteigernde und neuroprotektive Wirkungen.

Vom Appetitzügler zum Orphan Drug

Eine neue Therapieoption als Orphan Drug ist Fenfluramin. Das Pharmakon ist ein Amphetamin-ähnlicher Wirkstoff.

Er wurde vor rund 20 Jahren als Mittel zur Gewichtsreduktion eingesetzt und wegen schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen. Fenfluramin steigert präsynaptisch die Serotonin-Ausschüttung und vermindert dort auch die Wiederaufnahme. Während der Zeit der Zulassung

wurde bei Epilepsiepatienten eine Besserung ihrer Symptome beobachtet. Der genaue Wirkmechanismus bei Epilepsie ist nicht bekannt.

Fenfluramin wirkt u. a. am 5-HT_{2B}-Rezeptor. Der Metabolit Norfenfluramin zeigt eine hohe Affinität und Aktivität an den 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren.

„Wir glauben, dass die verfügbaren präklinischen und klinischen Studien die Rolle der serotonergen Modulation, insbesondere der Stimulation, als vielversprechender Weg in der Epilepsiebehandlung sein können“, so die hoffnungsvolle Aussage der Autoren um Sourbron et al (8).

Die Appetitunterdrückung und Herzklappenerkrankung werden durch verschiedene serotonerge Mechanismen vermittelt. Insbesondere kann die Appetitunterdrückung hauptsächlich den Enantiomeren d-Fenfluramin und d-Norfenfluramin, dem primären Metaboliten von d-Fenfluramin, zugeschrieben werden. Für Herzklappenerkrankung ist hauptsächlich d-Norfenfluramin verantwortlich. Wenn diese Ergebnisse bestätigt und auf andere Anfalls-/Epilepsie-Modelle ausgedehnt werden, gäbe es einen Anreiz für einen chiralen Wechsel von racemischem Fenfluramin zu L-Fenfluramin (7).

Trotz Beweisen, dass die Stimulation von 5-HT_{2B}-Rezeptoren (der Hauptmechanismus, der zu einer Herzklappenerkrankung führt) für die antiepileptische Wirkung nicht erforderlich ist, gibt es viele kriti-

sche Lücken beim Verständnis der Eigenschaften von Fenfluramin, die für seine Anwendung bei Epilepsie relevant sind.

Fenfluramin senkt Anfallshäufigkeit

Das Orphan-Drug enthält eine orale Fenfluramin-Lösung (2,2 mg/ml). Laut einer Studie von Lagae et al. kann niedrig dosiertes Fenfluramin die Anfallsfrequenz von Kindern mit Dravet-Syndrom deutlich senken (6).

119 Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer antiepileptischen Medikation entweder täglich Fenfluramin 0,2 oder 0,7 mg/kg Körpergewicht oder Placebo. Während der 14-wöchigen Studie ging die Anfallsfrequenz unter der höheren Dosierung um fast 75 Prozent zurück, von anfangs 20,7 auf 4,7 Anfälle innerhalb von 28 Tagen. Unter der niedrigen Dosierung traten 42,3 Prozent weniger Anfälle auf (von 17,5 auf 12,6 pro 28 Tage) und unter Placebo 19,2 Prozent.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die mehr als jeder zehnte Patient unter Fenfluramin angab, gehörten verminderter Appetit, Durchfall, Müdigkeit, Letargie, Schläfrigkeit und Gewichtsabnahme. Ebenso können Atemwegsinfekte und Bronchitis auftreten. Echokardiografien ergaben bei allen Kindern keine

Steckbrief Fenfluramin

Name der Erkrankung	Dravet-Syndrom
Weitere Namen	DS, SMEI (severe myoclonic epilepsy in infanc)
Häufigkeit	1 : 16.000
Gestörte Funktion/Symptome	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Epileptische, generalisierte Krämpfe ▪ Agitiertheit ▪ verzögerte Sprachentwicklung ▪ Ataxie ▪ orthopädische Probleme ▪ motorische bzw. Gleichgewichtsprobleme ▪ niedriger Muskeltonus
Genlokalisierung	Mutation des SCN1A-Gens (Sodium channel protein type 1 subunit alpha)
Orphan Drugs	Fenfluramin (Fintepla ®)
Wirkung	Antiepileptische Wirkung unklarer Genese, vermutlich durch Serotoninagonismus

Störungen der Herzklappenfunktion und -morphologie oder Anzeichen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Fenfluramin wird bei Dravet-Patienten zwar in deutlich geringeren Dosen als früher als Appetitzügler eingesetzt, dennoch ist aufgrund möglicher Risiken ein echokardiografisches Monitoring während der antiepileptischen Therapie vorgesehen.

Weitere Optionen

Da Antiepileptika, auch Fenfluramin, nicht bei allen Patienten effizient ansprechen, ist man auf der Suche nach weiteren Wirkstoffen. Eine weitere Therapieoption im akuten Anfall sind Benzodiazepine. Sie können als erste Wahl und Phenobarbital vor kontinuierlichem Midazolam als zweite Wahl für Patienten mit Dravet-Syndrom verwendet werden. Möglicherweise gibt es keine vorhersagbaren klinischen Merkmale, die zeigen, bei welchen Patienten Benzodiazepine wirksam sein werden (5).

Cannabidiol (CBD), ein nicht-psychoaktives Phytocannabinoid, das in Cannabis vorkommt.

Es wird wegen seiner krampflösenden Eigenschaften insbesondere bei pharmakoresistenten Patienten zur Behandlung vom Dravet-Syndrom getestet. Eine Vielzahl von Mechanismen der antikonvulsiven Wirkung von CBD konzentriert sich auf die Modulation von Ionenkanälen, insbesondere der Natrium-, Kalzium- und Kaliumkanäle (10).

Die Forschung zur Endocannabinoid-Signalübertragung hat das Verständnis darüber, wie die Erregbarkeit neuronaler Schaltkreise bei Gesundheit und Krankheit gesteuert werden, erheblich erweitert.

Endocannabinoid vermitteln die retrograde Unterdrückung der synaptischen Übertragung durch präsynaptische CB₁-Rezeptoren.

Die Endocannabinoid-Signale an erregenden Synapsen beeinflusst die Erregbarkeit durch Hemmung der Glutamatfreisetzung. Die Erregbarkeit durch Hemmung der GABA-Freisetzung wird hingegen gefördert. Im Gehirn von Epileptikern werden die physiologischen Verteilungen von Endocannabinoid-Signalmolekülen während der Epileptogenese gestört, was zum Auftreten spontaner Anfälle beiträgt.

Studien untersuchen die klinische Anwendung von Cannabidiol (CBD) zur Behandlung von refraktärer Epilepsie wie dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom.

Cannabidiol reduziert Anfälle signifikant und wird gut mit herkömmlichen Antiepileptika vertragen (9).

Es ist anzunehmen, dass die antikonvulsive Wirkung von CBD auf seine Wirkung auf mehrere verschiedene Ionenkanäle zurückzuführen sein könnte, die der Kanalopathie von DS zugrunde liegen.

Neues in der Pipeline

Lorcaserin, ein selektiver Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoragonist, wurde ebenfalls als Appetitzügler entwi-

ckelt, um das Risiko einer kardiovaskulären Toxizität wie bei Fenfluramin zu minimieren (1).

Acht Jahre nach der FDA-Zulassung wurde es jedoch vom Markt genommen, als eine große Sicherheitsstudie auf ein potenzielles Krebsrisiko hindeutete. Lorcaserin tritt in die Fußstapfen von Fenfluramin. Lorcaserin befindet sich derzeit in der klinischen Entwicklung zur Behandlung von Epilepsie. Diese potenzielle neue Indikation baut auf dem Nachweis auf, dass 5-HT_{2C} die Rezeptorstimulation vor Krampfanfällen schützen kann und erklärt zumindest teilweise die antikonvulsiven Wirkungen von Fenfluramin in Dravet-Syndrom-Modellen. Vorläufige unkontrollierte Studien bei Patienten mit Dravet-Syndrom haben vielversprechende Ergebnisse erbracht, und derzeit läuft eine doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, um die Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Erwachsenen mit Dravet-Syndrom zu bewerten.

Literatur

1. Bialer, M., Perucca, E. Lorcaserin for Dravet Syndrome: A Potential Advance Over Fenfluramine?. *CNS Drugs* 36, 113–122 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00896-3>
2. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, Cross JH, Zuberi SM, Lagae L, Aibar JÁ. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022 Mar;7(1):11-26. doi: 10.1002/epi4.12569.
3. Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. Nav1.1 channels and epilepsy. *J Physiol*. 2010 Jun 1;588(Pt 11):1849-59. doi: 10.1113/jphysiol.2010.187484. Epub 2010 Mar 1.
4. Deng L, Danchin M, Lewis G, Wen SCH, Doyle R, Barnett M, Campbell AJ, Wadia U, Ewe K, Bhatia R, Wood N. Status epilepticus following vaccination in children aged ≤24 months: A five-year retrospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2022 Mar;128:108579.
5. Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S. The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome. *Brain Dev*. 2022 Feb 1:S0387-7604(22)00006-7.
6. Pierce JG, Mithal DS. Fenfluramine: New Treatment for Seizures in Dravet Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs*. 2020 Mar 12;34:8.
7. Reem Odi, Roberto William Invernizzi, Tamar Gallily, Meir Bialer, Emilio Perucca, Fenfluramine repurposing from weight loss to epilepsy: What we do and do not know, *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 226, 2021, 107866
8. Sourbron J, Lagae L. Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets? *Epilepsia Open*. 2022 Jun;7(2):231-246. doi: 10.1002/epi4.12580.
9. Sugaya Y, Kano M. Endocannabinoid-Mediated Control of Neural Circuit Excitability and Epileptic Seizures. *Front Neural Circuits*. 2022;15:781113. Published 2022 Jan 3.
10. Xu C, Zhang Y, Gozal D, Carney P. Channelopathy of Dravet Syndrome and Potential Neuroprotective Effects of Cannabidiol. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021 Dec 20;13:11795735211048045.

KORRESPONDENZADRESSE

Matthias Bastigkeit
Uni-Doz. pharm.
Chefredakteur
redaktion@seltene-erkrankungen-ond.de

Dravet-Syndrom – eine der häufigsten epileptischen Enzephalopathien im Kindesalter

Epilepsien gehören mit einer Prävalenz von 0,5 % zu den häufigen Erkrankungen im Kindesalter (9). Seltener sind die epileptischen Enzephalopathien, bei denen es zusätzlich zur Epilepsie zu einer Einschränkung der geistigen (und oft auch motorischen) Entwicklung kommt. Bei etwa jeder dreißigsten im Säuglingsalter beginnenden Epilepsie handelt es sich um ein Dravet-Syndrom.

Matthias K. Bernhard¹, Henriette Kiep¹, Andreas Merckenschlager¹

1. Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig

Es wurde 1978 von der französischen Kinderneurologin Charlotte Dravet erstmals beschrieben. Charakteristisch sind die im ersten Lebensjahr auftretenden, anfangs oft fieberassoziierten klonischen und tonisch-klonischen Anfälle, teils als Status epilepticus, zu denen im Kleinkindesalter oft myoklonische Anfälle, fokale Anfälle mit wechselnder Bewusstseinsminderung und Absenzen hinzukommen. Die Anfälle sind häufig therapieresistent. Die betroffenen Kinder sind meist zusätzlich kognitiv eingeschränkt, meistens sind auch leichte bis ausgeprägte Verhaltensauffälligkeiten begleitend. In bis zu 80 % der Fälle können Mutationen im SCN1A-Gen gefunden werden, das für einen spannungsgesteuerten Natriumkanal kodiert (5, 6, 10). Patienten mit Dravet-Syndrom haben ein deutlich höheres Risiko, an einem SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy) zu versterben. Bis zu jeder zehnte Fall eines SUDEP ist assoziiert mit Dravet-Syndrom (1).

Fallbericht

Nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt erlitt der bis dahin regelhaft entwickelte Junge im Alter von 4,5 Monaten einen ersten epileptischen fokalen Anfall mit tonischer Haltung des linken Armes, Speichelfluss und Blinzeln über eine Dauer von 15 min. Die zerebrale Bildgebung (cMRT) war unauffällig.

Die Familienanamnese zeigte einige Auffälligkeiten: Eine Tante väterlicherseits litt an Fieberkrämpfen, eine Großtante mütterlicherseits verstarb als Kleinkind im Rahmen eines wahrscheinlich fieberassoziierten Anfalls. Die Kindesmutter hatte im ersten Lebens-

jahr wenige Male kurze Konvulsionen, die nicht weiter abgeklärt wurden. Zusätzlich litten Kindesmutter und Großvater mütterlicherseits an Migräne.

Aufgrund von Anfallsrezidiven innerhalb weniger Tage nach dem ersten Anfall wurde bei dem Jungen eine Therapie mit Valproat begonnen, die bei unzureichender Wirksamkeit im Alter von 8 Monaten auf Levetiracetam umgestellt wurde. Es trat ein Mischbild von fokalen und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen auf. Typische Anfallsauslöser waren Temperaturerhöhungen bereits im subfebrilen Bereich und Infekte. Afebrile Anfälle waren in der Regel schlafgebunden. Im Alter von 11 Monaten wurde im SCN1A-Gen eine heterozygote De-novo-Mutation c.1177C>T nachgewiesen, die eine Missense-Mutation mit einem resultierenden loss of function des Natriumkanals darstellt. Mit 22 Monaten wurde die Therapie um Clobazam erweitert, das möglicherweise im Zusammenhang mit einer Vigilanzabnahme zu einer leichten Anfallshäufung führte. Clobazam wurde daher wieder beendet und eine Zweifachtherapie mit Levetiracetam und Valproat eidosiert. Im zweiten und dritten Lebensjahr traten insgesamt 26 beziehungsweise 28 überwiegend generalisiert tonisch-klonische Anfälle auf. Die EEG-Kontrollen waren teils unauffällig, teils mit einzelnen fokalen Verlangsamungen.

Die Entwicklung war im Alter von 3 Jahren altersgemäß, im sozialen Bereich zeigten sich sogar überdurchschnittliche Leistungen. Eine Testung mit 3,5 Jahren zeigte einen überdurchschnittlichen IQ von 111 (HAWIVA III). Im Alter von 4 Jahren nahmen Situationen zu, in denen der Junge träumerischer erschien, die Frustrationstoleranz niedriger war. Unter Zweifachtherapie mit Valproat und Levetiracetam

traten weiterhin einzelne mit erhöhter Körpertemperatur assoziierte Anfälle auf. Da mit 6 Jahren einerseits eine bereits einjährige Anfallsfreiheit bestand, andererseits Frustrationsintoleranz und Wutanfälle zunahmen, wurde bei einem möglichen negativen Effekt auf die Kognition und Verhalten Levetiracetam schrittweise beendet. Unter Monotherapie mit Valproat traten einzelne Anfallsrezidive auf, insgesamt konnte jedoch die Grundschule hinsichtlich der Schulleistungen erfolgreich besucht werden, sodass der Junge auf die Realschule wechseln konnte. Im Alter von 12 Jahren traten nur einzelne Anfälle pro Jahr auf, jedoch nahmen Emotionalität, Wut- und Impulsausbrüche, Konzentrationsschwierigkeiten und Erschöpfbarkeit zu. Eine erneute Intelligenztestung erbrachte einen leicht unterdurchschnittlichen IQ von 94 (K-ABC). Ab der 7. Klasse wechselte der Junge auf die Hauptschule. Aufgrund der weiterhin bestehenden und sehr belastenden sozioemotionalen Auffälligkeiten wurde im Alter von 15 Jahren bei 1-2mal jährlich auftretenden epileptischen Anfällen die Valproat-Therapie auf Fenfluramin umgestellt. Bis auf eine milde Mitralinsuffizienz zeigten sich keine Hinweise auf kardiale Kontraindikationen. Unter stabiler Anfallssituation ergab eine erneute Leistungstestung einen Gesamt-IQ von 88 (WISC-V).

Diskussion

Der beschriebene Fall zeigt die im Säuglingsalter beim anfangs gesunden Kind typische klinische Manifestation mit häufig fieberassoziierten fokalen, hemigeneralisierten und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Naturgemäß ist zu diesem Zeitpunkt die Diagnose eines Dravet-Syndroms selten gestellt und genetisch nachgewiesen, sodass die initiale antiepileptische Therapie sich meist nach dem Anfallsbild und den EEG-Veränderungen richtet. Primäres Ziel der Therapie zu diesem Zeitpunkt ist eine Anfallsfreiheit beziehungsweise Abnahme der Anfallshäufigkeit und das Verhindern prolongierter Anfälle. Naheliegende first-line Antiepileptika sind dementsprechend Valproat und Levetiracetam. Der Einsatz primär fokal wirksamer Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin kann zu einer deutlichen Verschlechterung der Anfallssituation führen (2). Auch andere Natriumkanalblocker wie Lamotrigin oder Vigabatrin sind beim Dravet-Syndrom kontraindiziert. Eine therapieschwierige Epilepsie im Säuglings- oder Kleinkindesalter sollte daher beim Fehlen struktureller Anfallsätiologien heutzutage rasch zu genetischer Diagnostik führen, sodass idealerweise wenige Monate nach Anfallsbeginn die Diagnose Dravet-Syndrom gesichert ist.

Es gibt nur wenige randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von antiepileptischen Medikamenten beim Dravet-Syndrom untersucht haben. Evidenz-basierte Daten liegen für Stiripentol, Cannabidiol und Fenfluramin vor.

Stiripentol war das erste zur Behandlung des Dravet-Syndroms im Jahr 2007 zugelassene antiepileptische Medikament. In Kombination mit Valproat und Clobazam, die beide schon vorher eine positive Wirksamkeit beim Dravet-Syndrom nachweisen konnten, liegen die Responderraten für eine über 50 % ige Anfallsreduktion um die 70 %. Fenfluramin wurde ursprünglich als Appetitzügler für Adipositaspatienten entwickelt. (2, 6), wurde jedoch aufgrund kardialer Nebenwirkungen bei der Anwendung in hohen Dosen wieder vom Markt genommen. Fenfluramin ist hochaffin für 5HT_{2A}- und 2C-Rezeptoren im Gehirn, was zu höheren Serotonin-Konzentrationen und einer Modulation des Sigma-I-Rezeptors führt. Eher zufällig wurde in den 90er-Jahren der antikonvulsive Effekt entdeckt, der insbesondere auch bei Patienten mit therapieschwieriger Epilepsie und Verhaltensproblemen zum Tragen kam. Erst retrospektiv wurde dieser positive Effekt auch bei Kindern mit Dravet-Syndrom festgestellt. Bislang traten bei niedrig-dosiertem Fenfluramin bei Patienten mit Dravet-Syndrom keine schwerwiegenden kardialen Nebenwirkungen auf.

Das nicht-psychoaktive Cannabidiol (CBD) zeigt im Gegensatz zum psychoaktiven Tetrahydrocannabinol (THC) – beides Bestandteile von Cannabis – eine stabile, antiepileptische Wirkung. Bei gleichzeitig bestehender Therapie mit Clobazam muss darauf geachtet werden, dass die Spiegel des Clobazam-Metaboliten Norclobazam unter Cannabidiol sehr stark ansteigen können, was auch mit einer erhöhten Lebertoxizität einhergehen kann (2, 6, 7).

Beim Versagen der aktuellen Standardtherapien wurden in Einzelfällen gute Erfolge durch Brom erzielt. Als nichtmedikamentöse Alternativen kommen ferner ketogene Diät und Vagus-Nerv-Stimulator (VNS) in Frage. Die Responderraten unter ketogener Diät sind bei Dravet-Syndrom mit bis zu 66 % mit den oben genannten Antiepileptika vergleichbar. Der hohe Aufwand der Therapie und die oft fehlende Durchführbarkeit in Kindertageseinrichtungen und Schulen führen jedoch dazu, dass nach einem Jahr Therapiedauer nur noch ein Drittel der Patienten ketogene Diät erhalten. Eine ähnliche Situation ergibt sich beim Einsatz von Vagus-Nerv-Stimulatoren: durchaus gute Wirksamkeit, jedoch hoher invasiver und technischer Aufwand, der meist nur in großen Zentren mit kombinierter Neuropädiatrie und Neurochirurgie realisierbar ist (2, 5).

Studien antiepileptischer Medikamente setzen als Endpunkt häufig die Anfallshäufigkeit. Ein Epilepsiemedikament ist also wirksam, wenn es zu einer signifikanten (meist mehr als 50 %) Reduktion der Zahl der Anfälle je Zeiteinheit führt. Leider bleibt dabei unberücksichtigt, ob eine Therapie tatsächlich auch die Lebensqualität (Quality of life/QoL) der Kinder und der Betreuungspersonen beeinflusst. Im oben geschilderten Fall ist gut erkennbar, dass die Anfalls-

häufigkeit ab dem Schulalter eine deutlich geringere Rolle spielte und stattdessen zunehmend Verhaltensauffälligkeiten mit Aggressivität zum belastenden Faktor wurden. Wenngleich sich die Anfallsituation in diesem Fall ungewöhnlich positiv entwickelte, beeinflussen Probleme im Verhalten und in der Kognition bei fast 100 % der betroffenen Kinder den Alltag im Schul-, Jugend- und Erwachsenenalter negativ. Eine aktuelle Studie identifiziert als maßgebliche Prädiktoren der Lebensqualität bei Familien mit Dravet-Patienten Verhaltensprobleme und das Auftreten eines Status epilepticus (10). Die aktuelle DISCUSS-Querschnittsstudie („Dravet syndrome caregiver survey“) untersuchte an 68 teilnehmenden Patienten und Familien in Deutschland ausführlich auch die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, den Einfluss der Erkrankung auf das tägliche Leben, die familiären Beziehungen und das Sozial- und Berufsleben der betroffenen Familien. So berichteten fast 90 % der Eltern über einen negativen Einfluss auf ihren Beruf in Folge der Erkrankung des Kindes, ein Drittel der Betreuer mussten ihre Arbeitsstelle kündigen, um sich um ihr Kind zu kümmern (11). Für Fenfluramin wurde nachgewiesen, dass es sowohl die Anfallshäufigkeit als auch die Lebensqualität positiv beeinflusst. Maßgebliche Parameter dieser Studie waren kognitive Funktion, Aufmerksamkeit, Schlafqualität, subjektiv empfundene Belastung und Stress (4).

Es ist zu erwarten, dass künftige Untersuchungen die Auswirkungen medikamentöser Anfallstherapien auf Sozialleben und Lebensqualität stärker berücksichtigen, sodass Anfallshäufigkeit und -dauer weniger Alleinvertikale der Wirksamkeit einer antiepileptischen Therapie werden.

Eine mögliche künftige neue Therapieoption könnte Soticlestat darstellen. Es handelt sich hierbei um einen hochselektiven Inhibitor der Cholesterin-24-Hydroxylase. Dadurch werden die Spiegel von 24S-Hydrocholesterol verringert, das spezifisch im Gehirn verschiedene Rezeptoren und Ionenkanäle einschließlich des NMDA-Rezeptors moduliert (3). Cenobamat moduliert GABA_A-Rezeptoren und verstärkt so die Inhibierung von Natriumionenkanälen. Eine Fallserie mit vier Erwachsenen mit Dravet-Syndrom, die als Add-on-Therapie Cenobamat erhielten, zeigte eine über 80 %-ige Anfallsreduktion innerhalb der durchschnittlich knapp 1,5-jährigen Beobachtungszeit (8).

Andere klinische Studien verfolgen gentherapeutische Ansätze. Das Antisense-Oligonukleotid STK-001 erhöht die Scn1a-mRNA-Konzentration. Dadurch steigt die Expression des Natriumkanal-Isoforms Na_v1.1, was wiederum eine Anfallsreduktion bewirken könnte (12).

Grundsätzlich sollte bei im Säuglings- oder frühen Kleinkindesalter sich manifestierenden Epilepsien insbesondere bei einem variablen Anfallsbild an ein Dravet-Syndrom gedacht und zeitnah eine genetische Diagnostik eingeleitet werden.

Eine frühzeitige zielgerichtete antiepileptische Therapie verbessert die Langzeitprognose auch hinsichtlich Dravet-assoziiierter Verhaltensauffälligkeiten. Eine Wirksamkeit wurde in kontrollierten Studien nachgewiesen für Clobazam, Stiripentol, Valproat, Cannabidiol und Fenfluramin.

Literatur

1. Chahal CAA, Salloum MN, Alahdab F, et al. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and arrhythmia-related genes. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e012264. doi: 10.1161/JAHA.119.012264
2. Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, Vigeveno F, Guerrini R, Lagae L. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia* 2019; 60:S39-S48. DOI: 10.1111/epi.16334
3. Hahn CD, Jiang Y, Villanueva V, Zolnowska M, Arkilo D, Hsiao S, Asgharnejad M, Dlugos D. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of soticlestat as adjunctive therapy in pediatric patients with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome (ELEKTRA). *Epilepsia* 2022. DOI: 10.1111/epi.17367
4. Jensen MP, Gammaitoni AR, Galer BS, Salem R, Wilkie D, Amtmann D. Fenfluramine treatment for dravet syndrome: Real-world benefits on quality of life from the caregiver perspective. *Epilepsy Res* 2022; 185:106976. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106976
5. Keimer R, Kluger G. Das Dravet-Syndrom (DS): neue Erkenntnisse – bessere und umfassendere Therapie? *Epileptologie* 2013; 30:34-42.
6. Lagae L. Dravet syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2021 34:213-218. doi: 10.1097/WCO.0000000000000902.
7. Lopez JC, Pare JR, Blackmer AB, Orth LE. Treatment-refractory Dravet syndrome: considerations for novel medications. *J Pediatr Health Care* 2022; 36:479-488. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2022.05.003>
8. Makridis KL, Friedo AL, Kellinghaus C, Losch FP, et al. Successful treatment of adult Dravet syndrome patients with cenobamate. *Epilepsia* 2022; doi: 10.1111/epi.17427
9. Neubauer BA, Groß S, Hahn A. Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl* 2008; 105: 319-328. DOI: 10.328/arztebl.2008.0319
10. Strzelczyk A, Kurlemann G, Bast T, et al. Exploring the relationships between composite scores of disease severity, seizure-freedom and quality of life in Dravet syndrome. *Neurol Res Pract* 2022; 4:22. <https://doi.org/10.1186/s42466-011-00186-9>
11. Strzelczyk A, Lagae L, Kurlemann G, et al. Klinische Charakteristika und Lebensqualität beim Dravet-Syndrom: Ergebnisse der deutschen Kohorte des „Dravet syndrome caregiver survey“ (DISCUSS). *Z Epileptol* 2022; 35:169-177. <https://doi.org/10.1007/s10309-021-00434-z>
12. Wengert ER, Wagley PK, Strohm SM, et al. Targeted augmentation of nuclear gene output (TANGO) of Scn1a rescues parvalbumin interneuron excitability and reduces seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Brain Res* 2022, 1775:147743. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147743

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Matthias K. Bernhard
 Universitätsklinik und Poliklinik
 für Kinder und Jugendliche
 Neuropädiatrische Abteilung
 Liebigstr. 20a, D-04 103 Leipzig
 Matthias.Bernhard@
 medizin.uni-leipzig.de



Cannabidiol beim Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom

Cannabis wird seit der Antike zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt und das Interesse an Cannabis-basierten Therapien hat in den letzten zehn Jahren zugenommen. Cannabidiol (CBD), ein Hauptbestandteil der *Cannabis-Sativa*-Pflanze, hat antikonvulsive Eigenschaften und verursacht keine psychoaktiven Nebenwirkungen.

Matthias Bastigkeit

In der Europäischen Union wurde das Medikament Epidyolex® von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit Dravet-Syndrom (DS) und Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) in Verbindung mit dem antikunvulsiven Benzodiazepin Clobazam bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren zugelassen und befindet sich in der Zulassungsprüfung für die Behandlung von Anfällen bei Patienten mit TSC (Tuberöser-Sklerose-Komplex) (2).

Multifaktorielle Wirkung

Cannabis-Arten enthalten mehr als 500 Verbindungen. Zu den beiden wichtigen Cannabinoiden für eine medizinische Anwendung zählen das psychotrope Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und das nicht psychotrope Delta-8-Tetrahydrocannabinol Cannabidiol (CBD). Cannabinoide, Terpene, Flavonoide und andere Verbindungen variieren je nach Sorte und können unabhängig, antagonistisch oder synergistisch wirken, um unterschiedliche positive und negative Wirkungen hervorzurufen.

THC interagiert mit CB1- und CB2-Rezeptoren, CBD greift in erheblich mehr Transmittersysteme ein. Es steigert die Menge an nativen Cannabinoiden, binden an Serotoninrezeptoren, stimuliert GABA-Rezeptoren und agiert mit multiplen Ionenkanälen (8).

Zu seinen komplexen Wirkmechanismen zählen außerdem die Stimulation von serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptoren und des nicht-selektiven Kationenkanals TRPV1.

Das therapeutische Potenzial von CBD wird aufgrund seiner antiemetischen, antikonvulsiven, neuroprotektiven und antiinflammatorischen Eigenschaften intensiv in klinischen Studien untersucht.

Die Mechanismen, die für die Anti-Anfall-Aktivität von CBD verantwortlich sind, sind nicht vollständig geklärt. CBD ist ein „Multitarget“-Medikament. Es interagiert mit einer großen Anzahl von Rezeptoren und biologischen Systemen, von denen viele eine Rolle bei der Regulierung der neuronalen Erregbarkeit spielen. Unter ihnen hat sich gezeigt, dass CBD die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren beeinflusst, insbesondere die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2, mehrere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und die Opioidrezeptoren μ und δ . Darüber hinaus wurde festgestellt, dass CBD mit dem Vanilloid-Rezeptor Typ 1 (TRPV1) und GABA_A-Rezeptoren und Voltage-Gated Sodium Channel (VGSC) interagiert.

Außerdem wirkt CBD durch Modulation von Adenosin-vermittelten Signalen, indem CBD die zellulären Adenosinaufnahme über den equilibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT-1) hemmt.

Zahlreiche Kanäle sind beteiligt

Außer dem SCN1A-Gen, das den Nav1.1-Kanal in Interneuronen codiert, tragen auch andere Natriumuntereinheiten, Kalium-, Calcium- und HCN-Kanäle in Interneuronen oder exzitatorischen Neuronen zur ätiologischen Kanalopathie von DS bei. Im Wesentlichen hat CBD in vorklinischen experimentellen Modellen und klinischen Daten von DS neuroprotektive Wirkungen auf DS gezeigt. Die antikonvulsiven Wirkungen von CBD beruhen auf seiner Modulation auf eine große Vielfalt von Ionenkanälen, einschließlich Natriumkanäle, Kaliumkanäle und Calciumkanäle, von denen bekannt ist, dass sie eine wichtige Rolle bei DS spielen.

Mehr als 80 % der DS-Fälle sind mit Mutationen in Genen verbunden, die für spannungsgesteuerte Natriumkanal-Untereinheiten SCN1A und SCN1B codieren.

Es gibt andere Genmutationen, die Kalium-, Calcium- und Hyperpolarisations-aktivierte zyklische Nukleotid-gesteuerte (HCN) Kanäle codieren, die mit DS verwandt sind.

Der ätiologische kanalpathologische Mechanismus von DS und der Wirkungsmechanismus von CBD auf die Kanäle sind jedoch nicht vollständig geklärt.

Spannungsgesteuerte Natriumkanalgene sind eine wichtige Familie menschlicher Epilepsiegene. Patienten mit SCN8A-Mutationen werden oft mit mehreren Antiepileptika behandelt, die häufigsten sind Natriumkanalblocker. Cannabidiol (CBD) wurde als Bestandteil der Behandlungsschemata für einige SCN8A-Patienten aufgenommen (1).

Antiepileptische Wirkung

Das therapeutische Potenzial von CBD bei Epilepsie ist seit vielen Jahren bekannt, große Fortschritte bei der Charakterisierung seiner antikonvulsiven Wirkung wurden jedoch erst im letzten Jahrzehnt erzielt. Sowohl präklinische als auch klinische Studien liefern überzeugende Daten bezüglich der antiepileptischen Wirkung von CBD. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass CBD die Anfallshäufigkeit bei Patienten mit

Dravet-Syndrom oder Lennox-Gastaut-Syndrom wirksam reduziert (6).

CBD besitzt außerdem eine neuroprotektive Wirkung aufgrund einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Norclobazam, einem aktiven Metaboliten von Clobazam, durch seine Hemmung von CYP2C19 (Cytochrom P450 2C19) hat. CBD und Clobazam verstärken zusammen die Aktivierung des inhibitorischen GABA_A-Rezeptors.

CBD als Zusatzbehandlung bei Patienten mit DS wurde auch mit einer Verbesserung der globalen Funktionsmessungen und keinen signifikanten Veränderungen bei Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität und Verhaltensanpassung in Verbindung gebracht.

CBD allein verfügt über antiepileptische Wirkungen. Gemeinsam mit Clonazepam kommt es zu einem überadditiven Synergismus (5).

Dosierung und Art der Einnahme

Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag).

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter bis zu 6 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte, wenn möglich, eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung beachtet werden.

Arzneimittelinteraktionen

- Der starke CYP3A4/2C19-induzierende Wirkstoff Rifampicin (600 mg einmal täglich angewendet) senkte die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-Hydroxy-Cannabidiol (7-OH-CBD, ein aktiver Metabolit von Cannabidiol) um etwa 30 % bzw. 60 %.
- Andere starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 wie Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan und Johanniskraut können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-OH-CBD im gleichen Maße senken.

Steckbrief

Arzneistoff	Cannabidiol
Medikament	Epidyolex®
Indikation	Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom in Kombination mit Clozapam
Wirkung	Multifaktorielle antikonvulsive Wirkung
Pädiatrie	Kinder ab zwei Jahre
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schläfrigkeit ▪ verminderter Appetit ▪ Durchfall ▪ Zunahme der Leberenzyme ▪ Ausschlag ▪ Schlafstörung ▪ Fieber ▪ Erbrechen
Bewertung	Neue Therapieoption bei epileptiformen Syndromen

- Wenn Cannabidiol und Clobazam gemeinsam angewendet werden, treten bidirektionale PK-Wechselwirkungen auf. Auf der Grundlage einer Studie an gesunden Probanden können in Kombination mit Cannabidiol erhöhte Konzentrationen (3- bis 4-fach) von N-Desmethyloclobazam (einem aktiven Metaboliten von Clobazam) auftreten, die wahrscheinlich durch eine CYP2C19-Hemmung verursacht werden.

worden waren. Die Kinder waren im Durchschnitt 10 Jahre alt, 30 Prozent waren jünger als 6 Jahre.

Zu Beginn der Studie litten die Teilnehmer im Durchschnitt unter 13 Anfällen pro Monat. Während der 14-wöchigen Behandlung mit Epidiolex (Dosis: 20mg/kg/die) ging die Frequenz um 39 Prozent zurück, was ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Placebo-Arm der Studie war, wo es zu einem Rückgang um 13 Prozent kam. Der Unterschied zwischen CBD und Placebo hat sich bereits im ersten Monat der Behandlung gezeigt (1).

Studienlage

Wirkung beim Dravet-Syndrom

Die Wirksamkeit von Cannabidiol als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE2 und GWPCARE1) nachgewiesen (4).

Die 120 Teilnehmer einer Phase 3-Studie wurden zu Beginn der Studie mit im Durchschnitt drei anderen Antiepileptika behandelt, nachdem sie zuvor bereits mit vier anderen Wirkstoffen erfolglos behandelt

Wirkung beim Lennox-Gastaut-Syndrom


Das LGS macht etwa 1 bis 4 Prozent der Epilepsie-Erkrankungen bei Kindern aus. Nur 10 Prozent der Betroffenen erreichen mit einer Pharmakotherapie, ketogener Diät, Nervenstimulation und Hirnchirurgie Anfallsfreiheit.

Die Wirksamkeit von Cannabidiol als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE3 und GWPCARE4)

INNOVATIONEN FÜR EIN LEBEN
MIT SELTENEN ERKRANKUNGEN



**EIN KLEINER
SCHRITT
MIT GROSSEN
CHANCEN!**

 **Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)** ist eine sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine Mutation im ALK2/ACVR1-Gen (BMP-Typ-I-Rezeptor) verursacht wird.¹ FOP ist gekennzeichnet durch progressive und irreversible heterotope Ossifikationen (HO) in Weich- und Bindegewebe, denen oft schmerzhafte, wiederkehrende Schübe vorausgehen. Die Folgen sind fortschreitende Bewegungseinschränkungen, zunehmende Behinderung und eine verkürzte Lebenserwartung.²⁻³ Die klassische FOP, die bei 97% der Patienten vorliegt, ist durch typische Fehlbildungen der Großzehen und das Auftreten von HO in bestimmten anatomischen Mustern gekennzeichnet.⁴ Bei ungewöhnlichen Beulen und Knoten unter der Haut werfen Sie immer zuerst einen Blick auf die Füße. Mehr Informationen zu FOP finden Sie unter FocusOnFOP.com/de/hcp.

1. Shore EM et al. Nat Genet. 2006;38(5):525-27. 2. Pignolo RJ et al. J Bone Miner Res. 2016 Mar;31(3):650-6. 3. Kaplan FS et al. J Bone Joint Surg Am. 2010 Mar;92(3):686-91. 4. Zhang W et al. Bone 2013;57(2):386-391.

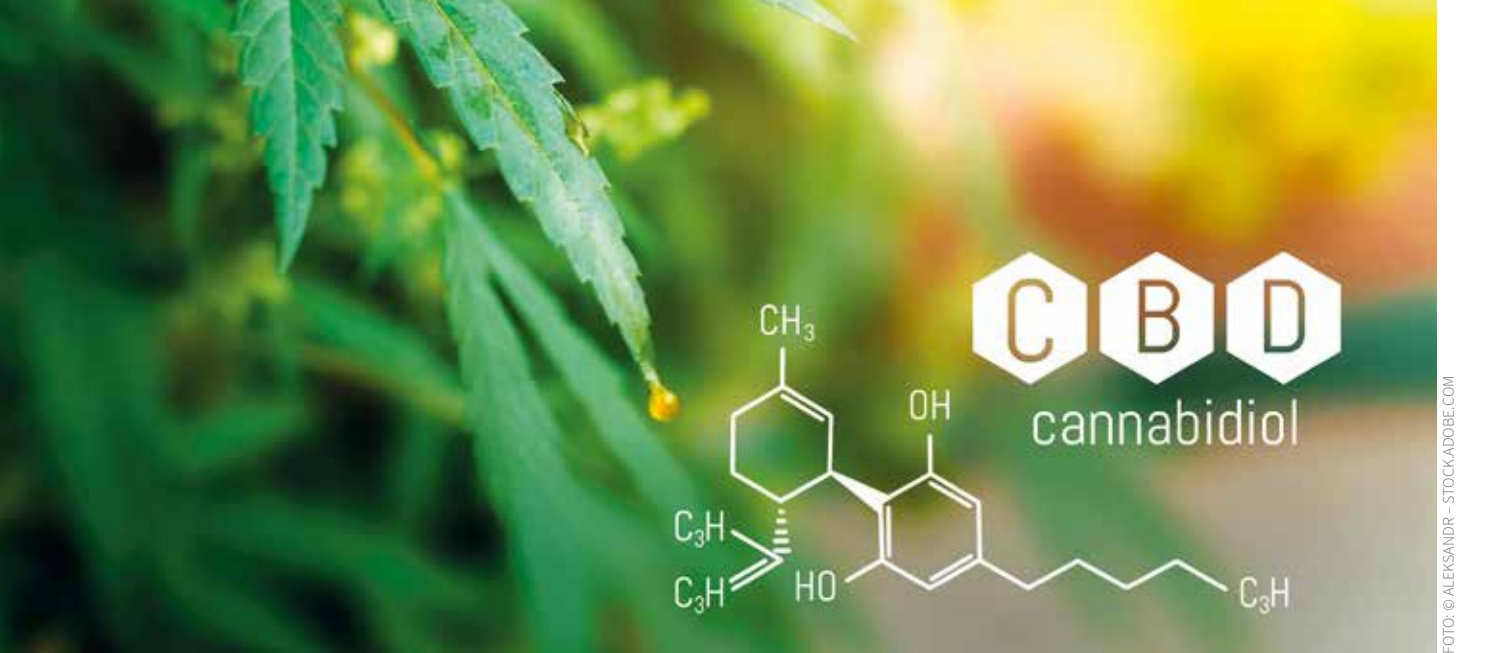


FOTO: © ALEKSANDR - STOCK.ADOBE.COM

nachgewiesen. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 15 Jahre und 94 % der Patienten nahmen 2 oder mehr Antiepileptika gleichzeitig während der Studie ein. Die in beiden Studien am häufigsten verwendeten gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika (> 25 % der Patienten) waren Valproat, Clobazam, Lamotrigin, Levetiracetam und Rufinamid. Etwa 50 % der Patienten nahmen gleichzeitig Clobazam ein.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Sturzanfälle pro 28 Tage über den Behandlungszeitraum in der Cannabidiol-Gruppe im Vergleich zu Placebo gegenüber dem Ausgangswert.

Eine Studie von Varadkar et al. untersuchte Wirkung von CBD als Adjuvants beim Lennox-Gastaut-Syndrom (7).

An der 14-wöchigen Studie nahmen 171 hochgradige therapieresistente Patienten im Alter von 2 bis 55 Jahren teil, die in den sechs Vormonaten mehrmals unterschiedliche Anfälle erlitten hatten, darunter mindestens zwei mit Stürzen. Ungewöhnlich an der Studie ist einerseits, dass auch Kleinkinder eingeschlossen waren, und andererseits, dass nicht Cannabis, sondern der isolierte Inhaltsstoff Cannabidiol verwendet wurde. Derartige Studiensettings sind sehr rar, aber besonders wertvoll.

Die Probanden bekamen neben ihrer üblichen Behandlung einmal täglich 20 mg Cannabidiol pro Kilogramm Körpergewicht oder Placebo. Die Rate der Anfälle mit Sturzfolge reduzierte sich in der CBD-Gruppe von zuvor 71,4 pro Monat auf 31,4 pro Monat, unter Placebo von 74,7 auf 56,3 Stürze pro Monat. Das ergibt eine hochsignifikante relative Risikoreduktion um 43,9 Prozent. Auch andere Anfallsarten traten deutlich seltener auf: In der CBD-Gruppe sank die Zahl der Anfälle pro Monat von 144,6 auf 83,8; eine Reduktion um 41,2 Prozent gegenüber 13,7 Prozent in der Placebo-Gruppe.

„Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass ein Ansprechen auf die Behandlung mit einer hochreinen, aus Pflanzen gewonnenen Lösung auf CBD-Ölbasis bei Patienten mit einem breiten Spektrum von Epilepsie-

erkrankungen und Ätiologien zu sehen ist. Die Zulassung von CBD stellt einen Meilenstein in der Geschichte der medizinischen Verwendung von Cannabinoiden zur Behandlung von Anfallsleiden dar“, so das Resümee einer großangelegten Metaanalyse aus 42 Studien von Lattanzi et al. (3).

Literatur

1. Devinsky O., Cross H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I., Thiele EA, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Krampfanfälle beim Dravet-Syndrom. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 : 2011-2020.
2. Lattanzi S, Trinkla E, Russo E, et al. Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. *Drugs Today (Barc)* 2019;55(3):177-196.
3. Lattanzi S, Trinkla E, Striano P, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs* 2021;35:265-281.
4. Miller I, Scheffer IE, Gunning B. GWPCARE2 Study Group: Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):613-621.
5. Rogawski MA. Reduced efficacy and risk of seizure aggravation when cannabidiol is used without clobazam. *Epilepsy Behav* 2019;103(Pt (A)):106506.
6. Uttl L, Hložek T, Mareš P, Páleníček T, Kubová H. Anticonvulsive Effects and Pharmacokinetic Profile of Cannabidiol (CBD) in the Pentylentetrazol (PTZ) or N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Models of Seizures in Infantile Rats. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):94. Published 2021 Dec 22.
7. Varadkar S. Cannabidiol for drop seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1006-1007.
8. Xu C, Zhang Y, Gozal D, Carney P. Channelopathy of Dravet Syndrome and Potential Neuroprotective Effects of Cannabidiol. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2021;13:11795735211048045. Published 2021 Dec 20.

KORRESPONDENZADRESSE

Matthias Bastigkeit
 Uni-Doz. pharm.
 Chefredakteur
 redaktion@seltene-erkrankungen-ond.de

Ketogene Diät bei Epilepsie (Dravet-Syndrom)

Treten wiederkehrende Anfälle spontan, das heißt ohne Provokationsfaktoren (Fieber, Schlafentzug, Medikamente, akute zerebrale Erkrankungen,...) auf, spricht man von einer Epilepsie. Damit meint man eine chronische Erkrankung des Nervensystems, die dadurch charakterisiert ist, dass das Gehirn oder einzelne Bereiche davon vermehrt ungeordnet Signale abgeben. Neben Medikamenten können auch bestimmte Ernährungsformen die Erkrankung beeinflussen.

Nikola Klün

Fünzig von 100.000 Kindern erkranken jedes Jahr an einer Epilepsie, die Prävalenz der Epilepsie im Kindesalter beträgt 0,5%. Dabei ist die Mehrzahl der an Epilepsie erkrankten Kinder kognitiv unauffällig entwickelt, ein Drittel aller Kinder weist allerdings kognitive Beeinträchtigungen auf.

Meist frühe Diagnosestellung

Bei der Diagnosestellung Epilepsie ist ein Häufigkeitsgipfel im ersten Lebensjahr zu beobachten. Hypoxisch-ischämische Enzephalopathien, Stoffwechsellagen, zerebrale Fehlbildungen und genetische Epilepsiesyndrome können zu frühen epileptischen Anfällen in der Säuglingszeit führen. Das Dravet-Syndrom (schwere Myoklonusepilepsie im Kindesalter) gehört dabei zu dem Formenkreis der genetischen Epilepsien. 1/20.000 bis 1/40.000 Kindern sind betroffen. Häufig liegt eine Mutation des SCN1A-Gens zugrunde, welches Teil eines spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert. Die ersten Lebensmonate sind oft noch anfallsfrei, ca. um den sechsten Lebensmonat präsentiert das betroffene Kind erstmalig einen schweren (meist febrilen) myoklonischen Anfall. Neben wiederkehrenden Anfällen ausgelöst durch Fieber, Temperaturänderungen, Schlafmangel und Infekte folgt im zweiten Lebenshalbjahr eine Verlangsamung der weiteren kognitiven Entwicklung bzw. ein Verlust der schon erworbenen Fähigkeiten. Das Anfallsmuster kann variieren. Neben generalisierten myoklonischen Anfällen werden auch komplex fokale Anfälle, Absencen oder Sturzanfälle beobachtet. Das Spektrum der Prognose hängt stark vom individuellen Ansprechen auf die Therapieversuche ab, allgemein wird eine Anfallsfreiheit selten erreicht. Mittlere bis schwere geistige Beeinträchtigungen sind in der Regel die Folge des Gendefekts. Die Lebenserwartung dieser Kinder ist eingeschränkt, was auf das erhöhte Risiko des SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) zurückzuführen ist.

Ketogene Ernährungstherapie

Neben der medikamentösen Therapie werden beim Dravet-Syndrom oder anderen therapieresistenten Epilepsieformen immer wieder Therapieerfolge mit der sogenannten ketogenen Ernährungstherapie beobachtet. Ähnlich wie bei den antikonvulsiven Medikamenten ist der genaue Wirkmechanismus der Diät bis heute nicht vollständig geklärt.

Die ketogene Diät ist eine der ältesten Behandlungsformen der Epilepsie. Berichte zeigen, dass bereits in der Antike Fasten zur Reduzierung von epileptischen Anfällen durchgeführt wurde. Als Form der Epilepsie-therapie wurde die ketogene Diät 1921 in Amerika an der Mayo-Klinik in Rochester entwickelt und wird bis heute ähnlich durchgeführt. Sie kann dann zum Einsatz kommen, wenn Anfälle trotz zweier fachkundig eingesetzter Antikonvulsiva nicht kontrolliert werden können.

Diese Form der Ernährung beschreibt eine extrem fettreiche und kohlenhydratarme Ernährung, die den Stoffwechsel während des Fastens imitieren soll. Wird der Energiebedarf hauptsächlich aus Fetten und Ketonen gedeckt, stellt sich der Energiestoffwechsel des Körpers um. Vermutlich führt der veränderte Energiestoffwechsel zu einer vermehrten Freisetzung des Neurotransmitters GABA im Gehirn, welcher genauso wie die anfallenden Ketone überschießende Hirnaktivität verhindern könnte. Eine niedrigere Krampfbereitschaft kann die Folge sein.

Während bei einer normalen Ernährung ca. 50 Prozent des Tagesbedarfs über Kohlenhydrate gedeckt werden, sind bei der ketogenen Diät maximal 4 Prozent Kohlenhydrate erlaubt. 6-8 Prozent Eiweiß können verzehrt werden und bis zu 90 Prozent Fett. Dadurch werden die körpereigenen Glykogenspeicher aus Muskulatur und Leber aufgebraucht. Der Körper wird notwendigerweise Ketone spalten, um seinen Energiebedarf zu decken.



FOTO: © TIM RECKMANN_PIXELO.DE

Bei Kindern im Speziellen wird die Zusammensetzung der ketogenen Diät an das jeweilige Alter angepasst. Man startet üblicherweise mit 3-4 Teilen Fett zu 1 Teil Kohlenhydrat/Protein und versucht dann, bei Erfolg den Kohlenhydrat/Protein Anteil langsam zu erhöhen.

Mehr und mehr Studien überzeugen vom therapeutischen Effekt der ketogenen Diät: bei etwa 30 % der Betroffenen zeigt sich eine wesentliche Reduktion der Anfallsfrequenz bis hin zur Anfallsfreiheit bei therapierefraktärer Epilepsie. Damit ist die ketogene Diät ähnlich erfolgreich wie ein neu eingeführtes Antiepileptikum. Aufgrund der starken Ketonbildung im Kindesalter scheint die ketogene Diät bei Kindern besonders effektiv zu sein. Neben der verminderten Anfallshäufigkeit hat diese Form der Ernährung andere positive Nebeneffekte: ein gesteigertes Konzentrationsvermögen, Lernfähigkeit und eine Abnahme der Verhaltensauffälligkeiten scheinen mit ihr einherzugehen.

Schulung fördert die Compliance

Zur Durchführung der ketogenen Diät sind das Engagement und Schulung der Eltern Voraussetzung, die Compliance des betroffenen Kindes und die interdisziplinäre Begleitung der Familie. Eine Wachstumsverzögerung, ein vermindertes Durstgefühl und bei nicht gut begleiteter Durchführung die verminderte Aufnahme von notwendigen Vitaminen und Mineralstoffen sind zu erwähnende Nebenwirkungen. Auch Hypoglykämien können auftreten. Die Daten zu einem potentiellen kardiovaskulären Risiko durch diese Form der Ernährung sind nach wie vor widersprüchlich. Insbesondere im ersten Lebensjahr ist bei der ketogenen Diät aufgrund der Nebenwirkungen besondere Vorsicht geboten.

Die modifizierte Atkins-Diät (MAD) oder die niedrig-glykämische Index-Therapie (LGIT) sind bei Schwierigkeiten zu besprechende Alternativen, denn sie sind durch den geringeren Fettanteil schmackhafter und leichter durchführbarer, allerdings vermutlich weniger erfolgreich. Im Alter von unter 2 Jahren gibt es zur Effektivität der MAD oder LGIT noch wenig Daten.

Die ketogene Diät kann für die betroffenen Kinder mit ihren Eltern trotz des Aufwands ein vielverspre-

chender Therapieansatz sein. Die Charlie Foundation“ in den USA, das Matthew’s Friends“ in England und das „Ciros Zentrum“ in Österreich sind Organisationen betroffener Eltern, die wertvolle Hilfe anbieten.

Quellen

1. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2016;41:62-5
2. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Muhlebner A, Gropel G, ReiterFink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome – Comparison with various standard antiepileptic drug regimens. *Epilepsy Res*. 2015;109:81-9.
3. Fung EL, Chang SK, Yam KK, Yau PY. Ketogenic Diet as a Therapeutic Option in Super-refractory Status Epilepticus. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(6):429-31
4. Le SV, Le PHT, Le TKV, Kieu Huynh TT, Hang Do TT. A mutation in GABRB3 associated with Dravet syndrome. In: *Am. J. Med. Genet. A*. 2017.
5. Lin JJ, Lin KL, Chan OW, Hsia SH, Wang HS, Group CS. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of super-refractory status epilepticus in a pediatric patient. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):442-5.
6. Liu F, Peng J, Zhu C, Xiao H, He F, Yin F, et al. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: A focus on neuropsychological development. *Epilepsy Behav*. 2019;92:98-102.
7. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020;61(6):1261-81.
8. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drugresistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD001903
9. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010;51(10):2033-7.
10. Peng P, Peng J, Yin F, Deng X, Chen C, He F, et al. Ketogenic Diet as a Treatment for Super-Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Front Neurol*. 2019;10:423
11. Smith G, Press CA. Ketogenic Diet in Super-Refractory Status Epilepticus. *Pediatr Neurol Briefs*. 2017;31(3):8.
12. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(6):1099-109.
13. Tian X, Chen J, Zhang J, Yang X, Ji T, Zhang Y, et al. The Efficacy of Ketogenic Diet in 60 Chinese Patients With Dravet Syndrome. *Front Neurol*. 2019;10:625.
14. Veggiotti P, Burlina A, Coppola G, Cusmai R, De Giorgis V, Guerrini R, et al. The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: an Italian consensus. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:83-9.
15. Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, Xie LL, Jiang L. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure*. 2020;81:36-42.
16. Yan N, Xin-Hua W, Lin-Mei Z, Yi-Ming C, Wen-Hui L, Yuan-Feng Z, et al. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. *Seizure*. 2018;60:144-8.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Nikola Klün
Lindenstrasse 38
D-81545 München
dr.nikola.klun@gmail.com



Ganzheitliche Behandlungsstrategien bei Autoimmunerkrankungen am Beispiel des primären Sjögren-Syndroms

Constanze Lohse

Einleitung

Das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) ist eine chronisch-entzündlich Autoimmunerkrankung, genauer gesagt zählt es zu den Kollagenosen. Es ist letztlich auf eine Fehlregulation des Immunsystems zurückzuführen. Der Körper bildet Autoantikörper gegen körpereigene, gesunde Zellen. Im Falle des Sjögren-Syndroms werden vor allem Speichel- und Tränendrüsen angegriffen, was die charakteristischen Symptome Keratokonjunktivitis sicca und Xerostomie erklärt. Vom pSS, das de novo auftritt, ist die sekundäre Form zu unterscheiden, die in Verbindung mit anderen meist rheumatischen Erkrankungen auftritt.

Epidemiologie

Für das pSS wird eine Prävalenz von circa 61/100.000 angegeben. Es betrifft primär Frauen im Alter von 50–60 Jahren. Prinzipiell kann diese Erkrankung aber in jedem Alter auftreten.

Ätiologie

Die genaue Ursache konnte noch nicht geklärt werden. Aber multifaktorielle Ursachen wie bei nahezu allen Autoimmunerkrankungen sind anzunehmen. Diskutiert werden neben genetischen Faktoren, Virusinfekte, Umwelteinflüsse, Entgiftungsstörungen, hormonelle Faktoren (Östrogenmangel), ein Ungleichgewicht im Darmmikrobiom bzw. ein bestehendes Leaky gut in Verbindung mit einem ungesunden Lebensstil im Allgemeinen mit chronischem Stress und Schlafmangel sowie darüber hinaus ungesunde Ernährung, Mikronährstoff- und Bewegungsmangel.

Aktuell verdichten sich die Hinweise, dass auch eine Mitochondriendysfunktion mit der Entstehung

von Autoimmunerkrankungen zusammenhängen könnte. So fanden Forscher des National Institute of Environmental Health Sciences, USA, heraus, dass Mäuse, denen das IRGM1-Gen fehlte, ähnliche Symptome aufwiesen wie Patienten mit dem Sjögren-Syndrom. Begründet wurde dieses Phänomen mit einer dysfunktionalen Mitophagie. Denn für diesen Recycling-Prozess der Mitochondrien ist das IRGM1-Gen wichtig. Vermutet wird, dass das Verbleiben beschädigter Teile der Mitochondrien in den Zellen eine Immunreaktion auslöst.

Pathogenese

Zu Beginn der Erkrankung steht eine Autoimmunepithelitis, also eine Entzündung der glandulären Epithelzellen, im Vordergrund. Es finden sich eine Hypergammaglobulinämie als Zeichen der B-Zellaktivität, eine Kryoglobulinämie sowie positive Autoantikörper (Anti-Ro/SS-A, Anti-LA/SS-B, RF).

Symptome

Zu den klassischen Symptomen zählt Augentrockenheit im Rahmen einer Keratokonjunktivitis sicca, die sich durch Brennen und Fremdkörpergefühl der Augen bzw. erhöhte Lichtempfindlichkeit bemerkbar macht. Die verminderte Speichelsekretion ist Folge der Stomatitis sicca. Die Xerostomie äußert sich durch Schwierigkeiten beim Kauen und Einspeicheln der Nahrungsmittel sowie beim längeren Sprechen. Neben den eingangs genannten klassischen Symptomen können auch unspezifische Symptome auftreten wie allgemeine Muskelschwäche und Fatigue, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden, Polyneuropathie, Perikarditis, Lymphknotenschwellung etc. als extraglanduläre Manifestationen.

Diagnostik

Zur Objektivierung der Augentrockenheit kann der Schirmer-Test herangezogen werden und zur Objektivierung der Mundtrockenheit die Sialometrie.

Von einem primären Sjögren-Syndrom spricht man, wenn

- die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sind und
- der Gesamtscore der Klassifikationskriterien mindestens 4 beträgt.

Therapie

Die klassische (schul-)medizinische Therapie umfasst in der Regel die symptomatische Behandlung der Augen- und Mundtrockenheit und bei entsprechendem Multiorganbefall eine immunsuppressive bzw. antirheumatische Therapie.

Ganzheitliche Therapie

Ernährungsmedizinische Therapie:

In der Ernährungstherapie bei Autoimmunerkrankungen wird Wert auf eine besonders gesunde, artgerechte, reizarme und nährstoffdichte Lebensmittelauswahl gelegt. Insbesondere initial sollte auf Lebensmittel verzichtet werden, die den Darm und das Immunsystem reizen und somit Entzündungen begünstigen. Zu diesen Lebensmitteln gehören in erster Linie nährstofflose Fertignahrungsmittel bzw. generell verarbeitete Lebensmittel, da diese nicht nur reich an Zucker, Weizen, Transfetten, Omega 6-Fettsäuren, sondern auch „Chemikalien“, also beispielsweise Konservierungsstoffe, Emulgatoren, Farbstoffe, Antibiotika- und Pestizid-Rückstände usw., enthalten. Darüber hinaus empfiehlt es sich, Weizen- bzw. Gluten direkt zu meiden sowie weitere Lektine wie in Hülsenfrüchten und Nachtschattengewächsen (Kartoffeln, Paprika, Aubergine, Tomaten etc.). Lektine sind sogenannte Anti-Nährstoffe, die u. a. einen Leaky gut (durchlässigen Darm) begünstigen, der wiederum mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen assoziiert ist. Die Lektine in Hülsenfrüchten kann man reduzieren, indem man diese entsprechend sorgfältig zubereitet. Das heißt diese eine Weile einweicht, denn die Lektine werden zum Teil im Wasser gelöst. Das Wasser sollte man dann verwerfen. Außerdem sollte man Hülsenfrüchte über mehrere Stunden köcheln lassen, das reduziert ebenfalls den Lektinegehalt. Alle diese genannten Lebensmittel bzw. -inhaltsstoffe befeuern Entzündungen auf Zellebene und schädigen unseren Darm.

Neben dem Verzicht auf reizende Lebensmittel, steht vor allem die Qualität der Lebensmittel im Vordergrund. Also sollten möglichst unverarbeitete, nährstoffreiche Lebensmittel, idealerweise in Bio-Qualität, bevorzugt werden.

Des Weiteren sind auch Nahrungspausen zwischen den Mahlzeiten wichtig, um den Insulinspiegel niedrig zu halten und die Prozesse der Autophagie, der körpereigenen Müllabfuhr, zu ermöglichen.

Praxisnahe Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind:

Was Patienten mit Autoimmunerkrankungen essen sollten:

- echte, natürliche Lebensmittel – also Lebensmittel ohne Zutatenliste
- frische Lebensmittel kaufen (regional, saisonal, Bio-Qualität) oder Tiefkühlkost
- selbst kochen
- maximal 3 Mahlzeiten pro Tag essen ohne Zwischendurch-Snacks
- täglich den Teller mindestens zur Hälfte mit einer bunten Gemüseauswahl füllen
- zuckerarme Obstsorten bevorzugen
- täglich ausreichend hochwertiges Eiweiß:
 - Fisch circa zweimal die Woche (fettreiche Kaltwasserfische wie Lachs, Hering, Makrele)
 - Fleisch aus artgerechter Haltung (z. B. Weide-Freilandhaltung oder Wildfleisch)
 - Eier
 - Pilze
 - Hülsenfrüchte (lektinarm zubereitet)
 - Fermentierte Milchprodukte aus Ziegen- und Schafsmilch
- täglich reichlich gute Öle
 - Omega 3-reiche Lebensmittel wie Nüsse, Leinöl, Leinsamen, Fisch, Algen
 - zum Braten: Kokosöl, Butter/Ghee, Olivenöl
 - zum Verfeinern: Leinöl, Chiasamenöl, Hanföl
 - zum Streichen: Butter aus Weidequalität
- täglich Nüsse und Samen
- langkettige Kohlenhydrate je nach Aktivitätslevel
- 2-3 l Flüssigkeit pro Tag trinken (am besten Wasser oder ungesüßten Tee)

Was Patienten mit Autoimmunerkrankungen meiden sollten:

- Fertiggerichte/verarbeitete Lebensmittel jeglicher Art vermeiden
- raffinierte Kohlenhydrate, insbesondere Zucker und Weißmehlprodukte
- Gluten und andere Lektine in z. B. Hülsenfrüchten und Nachtschattengewächsen
- Transfette (z. B. in Backwaren, Chips, Margarine)
- Omega 6-Fettsäuren
- Zwischenmahlzeiten
- kohlenhydrathaltige Getränke wie Softdrinks und Säfte

Wenn diese allgemeinen Empfehlungen noch nicht zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung führen, kann eine strengere Variante, das sogenannte Autoimmun-Paleo-Protokoll nach Sarah



Quelle: Gräfe und Unzer/Pia Bublies

Abb. 1: Lebensstilpyramide aus dem Buch „Die 10 Minuten Naturmedizin“ von Dr. Constanze Lohse

Ballantyne bzw. nach Dr. Terry Wahls, erfolgen. Dabei wird die Lebensmittelauswahl vorübergehend weiter eingeschränkt (Verzicht u. a. auf zusätzlich Eier, Nüsse und Samen, Milchprodukte), um potenziell reizende Lebensmittel zu eliminieren und dem Darm die Möglichkeit zu geben auszuheilen und das Immunsystem zu entlasten.

Mikronährstoffe:

Bei Autoimmunerkrankungen liegt ein erhöhter Vitamin- und Mineralstoffbedarf vor, da u. a. aufgrund des häufig vorliegenden Leaky guts die Nährstoffe nicht ausreichend aufgenommen und verwertet werden können. Empfehlenswert ist hier eine Mikronährstoffanalyse im Vollblut mit einer Beratung bei einem qualifizierten Therapeuten und dementsprechend eine individuelle Nahrungsergänzung bzw. entsprechende Ernährungsoptimierung.

Bei den empfehlenswerten Mikronährstoffen sind in erster Linie Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren zu nennen. So ist ein Vitamin D-Mangel generell mit Autoimmunerkrankungen, aber insbesondere auch mit dem pSS assoziiert. Vitamin D ist im eigentlichen Sinne kein Vitamin, sondern eine Art Pro-Hormon, das wir selbst mithilfe der Sonneneinstrahlung bilden können. Prinzipiell kann man Vitamin D auch über die Nahrung zu sich nehmen. Vitamin-D-haltige Lebensmittel sind z.B. Lachs, Eier und Milchprodukte. Aber leider können nur circa 10 % unseres Vitamin-D-Gehalts über die Nahrung gedeckt werden, ungefähr 90 % müssen wir mithilfe der Sonne selbst bilden. Im Winter, genauer gesagt in der Zeit von Oktober bis Ostern, können wir aber in Deutschland kein Vitamin D selbst bilden. Daher sollte in dieser Zeit eine Vitamin-D-Supplementierung erfolgen. Die Dosierung

ist individuell und u. a. abhängig vom Körpergewicht. Als Faustformel gelten hier 50 IE (Internationale Einheiten) pro kg Körpergewicht. Der Normbereich liegt je nach Labor zwischen 30-100 ng/ml. Aufgrund der Autoimmunerkrankung sollte man einen optimalen Wert (im oberen Normbereich zwischen 60-90 ng/ml) anstreben. Da Vitamin D fettlöslich ist, empfiehlt sich eine Einnahme zur Mahlzeit oder mit Öl, wie beispielsweise 1 Löffel Fisch- oder Algenöl. Hier ist es noch wichtig anzumerken, dass bei Autoimmunerkrankten auch im Sommer eine Vitamin-D-Supplementierung nötig sein kann. Daher ist eine individuelle Beratung anhand des Vitamin D-Spiegels zu empfehlen.

Omega-3-Fettsäuren gehören zu den mehrfach ungesättigten langkettigen Fettsäuren. Sie wirken u. a. entzündungshemmend. Bei Autoimmunpatienten findet man häufig einen Omega-3-Mangel und ein ungünstiges Omega 6:3-Verhältnis. Speziell bei Patienten mit pSS konnte in Studien ein Omega-3-Mangel festgestellt werden. Daher empfiehlt sich neben einer Omega-3-reichen Ernährung mit dem regelmäßigen Verzehr von Nüssen, Leinsamen, Leinöl und Fisch auch eine zusätzliche Supplementierung mit einer täglichen Dosis von 2-4 g Fisch- oder Algenöl pro Tag. Wichtig ist generell eine Einnahme zu den Mahlzeiten, idealerweise mit fettreichen Speisen oder mit einem Esslöffel Oliven- oder Leinöl, da dies die Aufnahme der Omega 3-Fettsäuren erhöht. Genau wie beim Vitamin D und allen anderen Mikronährstoffen, gilt auch beim Omega 3 das Prinzip: „Messen, wissen, handeln“. Der Omega-3-Index kann heutzutage in Speziallaboren im Blut oder Trockenblut gemessen werden und es sollte ein Zielwert > 8 angestrebt werden.

Darüber hinaus können Pro- und Präbiotische Lebensmittel sowie ggf. auch in Form von Nahrungser-

Impressum

Erstausgabe · 2022

ORPHAN & NEW DRUGSZeitschrift für Seltene Erkrankungen
und neue Arzneistoffe in der Pädiatrie**Chefredaktion (V.i.S.d.P.):**Matthias Bastigkeit, Uni-Doz. pharm.
Konrad-Adenauer-Str. 4 · 23558 Lübeck
E-Mail: redaktion@seltene-erkrankungen-ond.de**Wissenschaftlicher Beirat:**Pharmazie: Dr. Annabelle FenskeAus- und Bewertung neuer Paper/Studien: Prof. Dr. Martin Gangnon, JEWISH UNIVERSITY (JUC), Faculty III - Health Science and Medicine, Department for Rare DiseasesZentrum für Seltene Erkrankungen:

Prof. Dr. Lorenz Grigull, MBA, MME

Pädiatrische Niederlassung: Dr. med. Nikola KlünErnährungsmedizin: Dr. Constanze Lohse**Verlag und Anzeigenverwaltung:**Max Schmidt-Römhild GmbH & Co. KG
phG: Hansisches Verlagskontor GmbH
Geschäftsführer: Dr. Michael Platzköster
Konrad-Adenauer-Str. 4 · 23558 Lübeck
Telefon: 0451/7031-01
Verantwortlich für den Anzeigenteil: Christiane Kermel
(V. i. S. d. P.)
Telefon: 0451-7031-279
E-Mail: ckermel@schmidt-roemhild.com**Anzeigenpreisliste:** Nr. 02 vom 01.10.2022**Copyright und Titelrechte:**

Max Schmidt-Römhild GmbH & Co. KG, Lübeck

Layout: Grafikstudio Schmidt-Römhild, Marc Schulz

E-Mail: grafik@schmidt-roemhild.com

Fotonachweis: Fotos und Zeichnungen, soweit nicht anders vermerkt, von Autor:in eingesandt.**Erscheinungsweise:** 4x jährlich;

ca.: 10. Dezember · 10. März · 10. Juni · 10. September

Abonnenten-Service: Telefon: 0451 7031-232 · Fax: 7031-253
E-Mail: vertrieb@schmidt-roemhild.com

Abonnements laufen 12 Monate und sind mit einer Frist von vier Wochen vor Laufzeitende kündbar. Nach Ablauf der anfänglichen Vertragslaufzeit erfolgt eine unbefristete Verlängerung des Abonnements, das dann jederzeit mit einer Frist von 4 Wochen gekündigt werden kann. Jede Kündigung bedarf zu ihrer Wirksamkeit der Textform (Post, Fax, E-Mail). Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Physician Assistant e. V., ist der Bezugspreis im Mitgliedsbeitrag enthalten. Namentlich gekennzeichnete Beiträge brauchen sich nicht unbedingt mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers zu decken. Der Inhalt der Zeitschrift ist nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt erstellt worden. Die ständigen Entwicklungen in der Medizin machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Leser:innen sind nicht von ihrer Verpflichtung entbunden, medizinische Entscheidungen eigenverantwortlich zu treffen. Für unverlangt eingesandte Beiträge, Unterlagen übernehmen Redaktion und Verlag keine Haftung. Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Bearbeitung in elektronischen Systemen.

Handelsregister: Amtsgericht Lübeck HR A 4
UStIdNr.: DE 135075621

© 2022

ISSN 2751-451X

**SCHMIDT
RÖMHILD**

gänzung zur Unterstützung des Mikrobioms und Verbesserung des Leaky guts sinnvoll sein. Auch hierzu gibt es heutzutage hervorragende diagnostische Möglichkeiten, um die Therapiestrategien so individuell wie möglich zu gestalten.

Neben der Ernährung und optimal aufgefüllten Mikronährstoffen ist eine allgemein gesunde Lebensführung von großer Bedeutung. Dazu gehören Stressbewältigung, erholsamer und gesunder Schlaf, Meiden von Umweltgiften inklusive Strahlenbelastung usw. Einen Überblick über einen gesunden Lebensstil liefert Abbildung 1.

Abschließend sei noch anzumerken, dass ein Nahrungsergänzungsmittel niemals einen gesunden Lebensstil, geschweige denn eine gesunde Ernährung ersetzen soll.

Die hier dargestellte ganzheitliche Therapie ist lediglich ein kleiner Auszug und hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Beratung sollte immer individuell abgestimmt auf den Patienten erfolgen.

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

- Sandhya P, Mahasampath G, Mashru P, Bondu JD, Job V, Danda D. Vitamin D Levels and Associations in Indian Patients with Primary Sjögren's Syndrome. J Clin Diagn Res. 2017 Sep;11(9):OC33-OC36. doi: 10.7860/JCDR/2017/28493.10697. Epub 2017 Sep 1. PMID: 29207757; PMCID: PMC5713779.
- Kuo CY, Huang YC, Lin KJ, Tsai TY. Vitamin D Deficiency Is Associated with Severity of Dry Eye Symptoms and Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2020;66(4):386-388. doi: 10.3177/jnsv.66.386. PMID: 32863314.
- Rai, P, Janardhan, K.S., Meacham, J. et al. IRGM1 links mitochondrial quality control to autoimmunity. Nat Immunol 22, 312–321 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00859-0>
- Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T: The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 354–61. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0354
- Castrejón-Morales CY, Granados-Portillo O, Cruz-Bautista I, Ruiz-Quintero N, Manjarrez I, Lima G, Hernández-Ramírez DF, Astudillo-Angel M, Llorente L, Hernández-Molina G. Omega-3 and omega-6 fatty acids in primary Sjögren's syndrome: clinical meaning and association with inflammation. Clin Exp Rheumatol. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):34-39. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32896265.
- <https://deximed.de/home/klinische-themen/rheumatologie/krankheiten/systemische-rheumatologische-erkrankungen/sjogren-syndrom>

KORRESPONDENZADRESSE

.....
Dr. med. Constanze Lohse
Forstweg 70c
D-22850 Norderstedt
Doc.Lohse@gmail.com



Foreign Language Syndrome

Jugendlicher spricht nach OP nur noch in Fremdsprache

Ein 17-jähriger niederländischer Kaukasier verlor nach einer orthopädischen Operation für 24 Stunden die Fähigkeit, Niederländisch zu verstehen und zu sprechen, verbunden mit einem kurzen verwirrten Zustand. Während dieser Zeit kommunizierte er auf Englisch, das er im Schulunterricht gelernt, aber außerhalb der Schule nie gesprochen hatte.

Matthias Bastigkeit

Der Patient hatte keine psychiatrischen oder somatischen Komorbiditäten außer Faktor-V-Leiden (das unter Kontrolle war), und es war das erste Mal, dass er sich einer Operation und Anästhesie unterzog. Er hatte sein ganzes Leben lang ausschließlich Niederländisch gesprochen, auch am Morgen seiner Operation. Er hatte keine Verwandten in einem englischsprachigen Land, und er hatte in letzter Zeit kein solches Land besucht. Beim Aufwachen war der Patient verwirrt und wurde in den Aufwachraum gebracht, wo eine Krankenschwester bemerkte, dass er Englisch sprach. Er sagte wiederholt, dass er in den Vereinigten Staaten von Amerika sei, obwohl er sich noch nie in den USA aufgehalten hatte. Er erkannte seine Eltern nicht und konnte weder Niederländisch sprechen noch verstehen.

Bei der Befindlichkeitsuntersuchung, die 18 Stunden nach der Operation stattfand, fanden wir einen entspannten, 17-jährigen, gepflegten Jungen auf dem Bett liegend, so die Autoren. Wir gaben uns zur Begrüßung die Hand. Er stellte ausreichend Augenkontakt her und war offen für Kommunikation. Während des Interviews konnte er Fragen beantworten, aber nur auf Englisch, gesprochen mit niederländischem Akzent. Er gab nur kurze Antworten auf Niederländisch und tat dies mit Mühe. Während des Gesprächs wurden keine Gedankenwahnvorstellungen oder Halluzinationen beobachtet.

Symptome reversibel

In einer Nachuntersuchung konnte der Patient Niederländisch verstehen, aber immer noch nicht sprechen. Ungefähr 24 Stunden nach der Operation konnte er spontan wieder Niederländisch verstehen und sprechen. Am nächsten Tag gab er an, dass er sich bewusst war, dass er Englisch gesprochen und nur in der unmittelbaren postoperativen Zeit verstanden hatte. Außerdem erinnerte er sich daran, dass er seine Eltern nicht erkennen konnte und geglaubt hatte, er sei in den USA.

Die neurologische Gesamtuntersuchung blieb unauffällig. Dem Neurologen zufolge habe es keine Indikation

für eine weitergehende Diagnostik gegeben. Der Patient wurde daher einen Tag später aus dem Krankenhaus entlassen.

Drei Wochen später berichtete er bei einem Folgetermin in der psychiatrischen Ambulanz, keine Schwierigkeiten beim Gebrauch seiner Muttersprache zu haben. Allerdings gab er an, dass seine Konzentrationsfähigkeit nachgelassen habe und er sich Informationen schlechter als zuvor merken könne. Diese Symptome sollen dann im weiteren Verlauf besser geworden sein.

Fast ein Jahr nach der Operation wurde eine neuropsychologische Untersuchung wegen subjektiver Gedächtnisbeschwerden durchgeführt. Bei der Prüfung des Wortschatzes und der visuellen Raumwahrnehmung schnitt der Patient gut ab. Die Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine kognitive Beeinträchtigung.

Ursache unklar

Der Sprachwechsel wird auch als Foreign Language Syndrome (FLS) „Fremdsprachensyndrom“, „transiente postanästhetische Fremdsprachenfixierung“ und früher als „Nicht-Muttersprachensyndrom“ bezeichnet.

Bei den berichteten Fällen waren Fentanyl, Midazolam und Propofol die am häufigsten verwendeten Anästhetika.

Die genaue Pathophysiologie des FLS bleibt unklar. Es ist nicht klar ob es sich um ein eigenständiges Syndrom oder um den Phänotyp einer anderen Störung (z. B. Delir) handelt.

Quelle

1. Salamah, H.K.Z., Mortier, E., Wassenberg, R. *et al.* Lost in another language: a case report. *J Med Case Reports* 16, 25 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03236-z>

KORRESPONDENZADRESSE

Matthias Bastigkeit
 Uni.-Doz. pharm.
 Chefredakteur
redaktion@seltene-erkrankungen-ond.de

Bei spinaler Muskelatrophie*

AUF GEHT'S!

Mit Evrysdi[®] ▼ bereit fürs Leben

> **7.300**
 Patient:innen
 weltweit
 mit Evrysdi[®]
 behandelt¹

Stand: Juli 2022

Evrysdi[®] wirkt konstant und verbessert
 damit die Lebensqualität von Patient:innen
 mit spinaler Muskelatrophie.²⁻⁶

Und das bei einfacher oraler Einnahme zuhause.²



Evrysdi[®]
 risdiplam

* Evrysdi[®] wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

1. Roche Data on file. 2. Fachinformation Evrysdi[®], Stand: Juni 2022. 3. Darras BT et al. N Engl J Med 2021;385:427-35. 4. Servais L et al. EPNS 2022; virtuell. 5. Day JW et al. MDA 2022; virtuell. 6. Chiriboga CA et al. CureSMA 2021; virtuell.

Evrysdi[®] 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzschach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unter www.bfarm.de oder Fax: +49 228/207-5207.

Wirkstoff: Risdiplam. **Zusammensetzung:** 1 Flasche enthält 60 mg Risdiplam in 2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. 1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,75 mg Risdiplam. Sonstige Bestandteile: Mannitol (E 421), Isomalt (Ph.Eur.) (E 953), Erdbeer-Aroma, Weinsäure (Ph.Eur.) (E 334), Natriumbenzoat (E 211), Macrogol 6000, Sucralose, Ascorbinsäure (E 300), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiet:** Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Diarrhö, Ausschlag (umfasst Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, Erythem, Follikulitis, Ausschlag, erythematöses Ausschlag, makulopapulöses Ausschlag, papulöses Ausschlag), Kopfschmerzen, Pyrexie (einschließlich Hyperpyrexie), Übelkeit, Mundgeschwüre und aphthöse Geschwüre, Infektionen des Harntrakts (einschließlich Zystitis), Arthralgie, kutane Vaskulitis. **Warnhinweise:** Pulver nicht einatmen. Hautkontakt mit dem Pulver und der rekonstituierten Lösung vermeiden. Enthält auch Natriumbenzoat (E 211) und Isomalt (Ph.Eur.) (E 953). Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: November 2021.