

Aktuelle prospektive klinische Studien zu zerebralen kavernösen Malformationen (CCM)

Eine Auswahl nach Relevanz für Patienten und Angehörige

PD Dr. med. Philipp Dammann

Die Aussagekraft klinischer Studien hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen sind Studien mit hoher Aussagekraft langwierig, da die Rekrutierung der Patienten viel Zeit in Anspruch nimmt. Die genauen Ziele der Studie werden hier bereits zu Beginn der Untersuchungen festgelegt. Damit kann sehr genau überprüft werden, dass keine Fehlerhebungen von Daten oder große Datenlücken entstehen.

Solche "prospektive" Studien eignen sich besonders dann, wenn Effekte von bestimmten Medikamenten (gegen Placebo) oder Therapieformen (gegen andere oder keine Behandlung) untersucht werden sollen. Im besten Fall wird zudem per Zufall entschieden welcher Patient welcher Form der Therapie oder Medikation zugeführt wird (randomisierte Studie). Eine solche "Randomisierung" ist aber insbesondere bei seltenen und komplexen Erkrankungen, wie den zerebralen Kavernomen, schwierig.

*Bisher ist keine größere prospektive (und randomisierte) Studie zur Untersuchung der Effektivität einer **Behandlung** von zerebralen Kavernomen abgeschlossen.*

Mögliche *Risikofaktoren* für Blutungsereignisse wurden jedoch teilweise bereits prospektiv untersucht.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über aktuell laufende oder geplante Studien, die durch ihr Studiendesign geeignet erscheinen, große Relevanz für Patienten und Behandler entwickeln zu werden. Zunächst werden jedoch die "Meilenstein"-Studien zusammengefasst, die den bisherigen Stand des Wissens maßgeblich mitbestimmen.

Bisherige klinische "Meilenstein"-Studien

Es wurden etliche wichtige wissenschaftliche Arbeiten zu Kavernomen verfasst. Unter dem englischen Suchbegriff "cavernous malformation" finden sich zum Beispiel im wichtigsten Wissenschaftsportal **pubmed**[®] (National Library of Medicine) aktuell über 7000 Arbeiten. Einige Publikationen können aber meines Erachtens als wichtige Meilensteine herausgestellt werden. Das spiegelt sich auch in der Hochrangigkeit ihrer Publikation wider (Wissenschaftliche Zeitschriften werden je nach Relevanz mit einem sogenannten "Impact Factor" ausgezeichnet). Natürlich handelt es sich aber nur um eine umschriebene Auswahl an Studien:

Ein wichtiger Schritt in der Kavernom-Forschung war die Vereinheitlichung von Diagnose- und Bildgebungskriterien durch eine Publikation der **Angioma Alliance** im Jahre 2008, welche wichtige Aspekte der vielschichtigen Kavernom-Erkrankung definierte¹.

Die bisher größte Studie zu familiären Fällen stammt aus Frankreich. Im Jahr 2006 veröffentlichten französische Forscher um Prof. Elisabeth Tournier-Lasserre eine Serie von über 300 Patienten mit multiplen Kavernomen aus über 30 französischen Zentren und berichteten Ergebnisse zur Häufigkeit von Blutungsereignissen und Krampfanfällen in Abhängigkeit vom ermittelten Genotyp. Hier wurde auch festgestellt, dass bei Patienten mit multiplen Kavernomen und *einem* mitbetroffenen Angehörigen in fast 100% der Fälle eine Keimbahnmutation auf den Genen CCM1-3 nachgewiesen werden kann und damit eine autosomal-dominante Erkrankung vorliegt².

Die bisher größte Studie zum natürlichen Verlauf von sporadischen und familiären Kavernomen stammt aus dem Jahr 2016. 1620 Patienten wurden verlaufskontrolliert. Die Studie konnte zeigen, dass nach einem ersten Blutungsereignis das Risiko für eine zweite Blutung bei etwa 20% bis 40% (je nach Lokalisation des Kavernoms) innerhalb von 5 Jahren liegt³.

Eine große Studie zum möglichen Einfluss von Blutverdünnern auf Kavernome wurde letztlich 2019 veröffentlicht.

Interessanterweise zeigten sich bei Patienten, die solche Medikamente einnahmen, in dieser großen, retrospektiven Untersuchung aber nicht häufiger Blutungsereignisse, sondern seltener! Die Studie gilt heute auch als Hinweis, dass gegebenenfalls thrombotische Ereignisse innerhalb des Kavernoms zu Blutungsereignissen führen könnten⁴.

Aktuelle Studien zu natürlichem Verlauf und Risikofaktoren

CASH

Die CASH (Cavernous Angiomas with Symptomatic Hemorrhage) Studie ist eine amerikanische Studie (u.a. Mayo Clinic, Rochester, University of California, University of New Mexico, Barrow Neurological Institute, Texas), die plant, 200 erwachsene Patienten mit zerebralem Kavernom und einem ersten abgelaufenen Blutungsereignis engmaschig nachzukontrollieren und Biomarker (im Blut, im MRT) zu untersuchen, die möglicherweise weitere Blutungen vorhersagen können.

Geplanter Abschluss der Studie ist November 2023. Eine Spin-off Studie (**Biomarkers of CASH**) plant den Einschluss von etwa 1000 Patienten bis 2025.

BVMC FCCM

Die BVMC FCCM Studie ist eine prospektive Kohorten-Studie, die den natürlichen Verlauf und mögliche Risikofaktoren für Blutungsereignisse von Patienten mit *familiärer* Erkrankung untersucht. Rekrutiert werden die Patienten an mehreren amerikanischen Zentren (u.a. University of California, University of New Mexico).

Geplant ist die 15-Jahres-Verlaufsuntersuchung von 800 Patienten. Die Risikofaktoranalyse bezieht sich auf allgemeine klinische Informationen (Gewicht, Nebenerkrankungen, Medikamente etc.) sowie Blut- und Stuhl-Untersuchungsergebnisse (Blutwerte, Darmflora).

Die Studie startete 2009 und soll 2024 abgeschlossen werden.

CHOCOOATE

Die CHOCOOATE Studie ist eine multizentrische, internationale Studie (federführend Seoul National University Hospital), die den 10-Jahres-Verlauf von 228 erwachsenen Patienten mit Kavernom untersucht und Risikofaktoren (insbesondere Lokalisation) für eine (weitere) Blutung analysieren wird.

Geplantes Ende der Studie ist 2026.

Aktuelle Studien zu chirurgischer Behandlung

CRESS

Die CRESS Studie ist eine chinesische Studie (University of Peking), die 200 erwachsene Patienten mit zerebralem Kavernom und Kavernom-assoziiierter Epilepsie genauer untersuchen will. Hier werden die Patienten, je nachdem ob sie operiert werden oder nicht, gruppiert. Geplant sind MRT- und Blutuntersuchungen sowie klinische Verlaufsuntersuchungen bezüglich der Epilepsie, um dann die langfristigen Ergebnisse beider Gruppen vergleichen zu können.

Geplantes Ende der Studie ist 2026.

TOUCH

Die TOUCH Studie ist ebenfalls eine chinesische Studie (federführend University of Fujian), die die Behandlungsergebnisse von 2000 entweder chirurgisch behandelte oder konservativ behandelte Patienten im langfristigen Verlauf vergleichen will. Untersucht werden sowohl Erwachsene als auch Kinder.

CARE

Die CARE Studie (Cavernoma Alliance UK) untersucht die Ergebnisse von 60 Patienten über 17 Monate, die entweder chirurgisch oder konservativ behandelt werden.

Geplantes Ende der Studie ist 2022.

Aktuelle Studien zu medikamentöser Behandlung

TREAT_CCM

TREAT_CCM ist eine randomisierte, prospektive Studie die den Einfluss von Propranolol auf das Blutungsrisiko von familiären Kavernomen an bisher 71 erwachsenen Patienten untersucht. Die Studie rekrutiert aus unterschiedlichen italienischen Kliniken (u.a. Messina, Mailand, Rom).

Geplantes Ende der Studie ist Dezember 2021.

Propranolol-Studie

Die Universität von Virginia, USA untersucht ebenfalls den Einfluss von Propranolol (gegen Placebo) auf die Blutungsrate von Kavernomen (Oral Propranolol for Surgically Inaccessible Cavernous Malformations). Geplant ist der Einschluss von 346 Patienten.

Die Studie sollte bereits 2019 beendet sein, scheint aber aktuell noch zu rekrutieren.

AT CASH EPOC

Die AT CASH EPOC Studie der Universität von Chicago, USA, untersucht den Einfluss der Einnahme von Atorvastatin auf die Blutungsrate. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase I/II Studie mit 80 Patienten.

Die Studie wird Ende 2022 abgeschlossen sein.

Zusammenfassung

Wir können also erwarten, in den nächsten Jahren noch genauere Daten zum natürlichen Verlauf von Kavernomen zu erhalten. Möglicherweise können auch individuelle Krankheitsverläufe und Risiken mittels Biomarkern besser vorhergesagt werden. Außerdem werden wir bessere Daten zu Chancen und Risiken der operativen Behandlung von Kavernomen erhalten.

Vielleicht wird auch ein erstes Medikament identifiziert, welches nachweislich das Blutungsrisiko von Kavernomen senkt oder eine Einblutung sogar langfristig verhindern kann.

Referenzen:

1. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA, Angioma Alliance Scientific Advisory B. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. Angioma Alliance Scientific Advisory Board. Stroke. 2008;39(12):3222-3230.
2. Denier C, Labauge P, Bergametti F, et al. Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. Ann Neurol. 2006;60(5):550-556.
3. Horne MA, Flemming KD, Su IC, et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2016;15(2):166-173.
4. Zuurbier SM, Hickman CR, Tolia CS, et al. Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. Lancet Neurol. 2019;18(10):935-941.