

## „Medikamentöse Behandlung bei Myositis“



Dr. Ingo H. Tarner berichtete in seinem Vortrag, den er in vier Teile gliederte, über die Wirkungen und Nebenwirkungen medikamentöser Behandlung bei Myositis.

Teil 1: Die aktuelle Leitlinie zur Myositis-Therapie

- aktueller Stand von April 2022

Teil 2: Mechanismen der Entzündung

- kurze Übersicht

Teil 3: Vorstellung der einzelnen Medikamente

- Wirkmechanismus
- Dosierung
- mögliche unerwünschte Wirkungen
- spezielle Risiken

Teil 4: Fragen der Teilnehmer

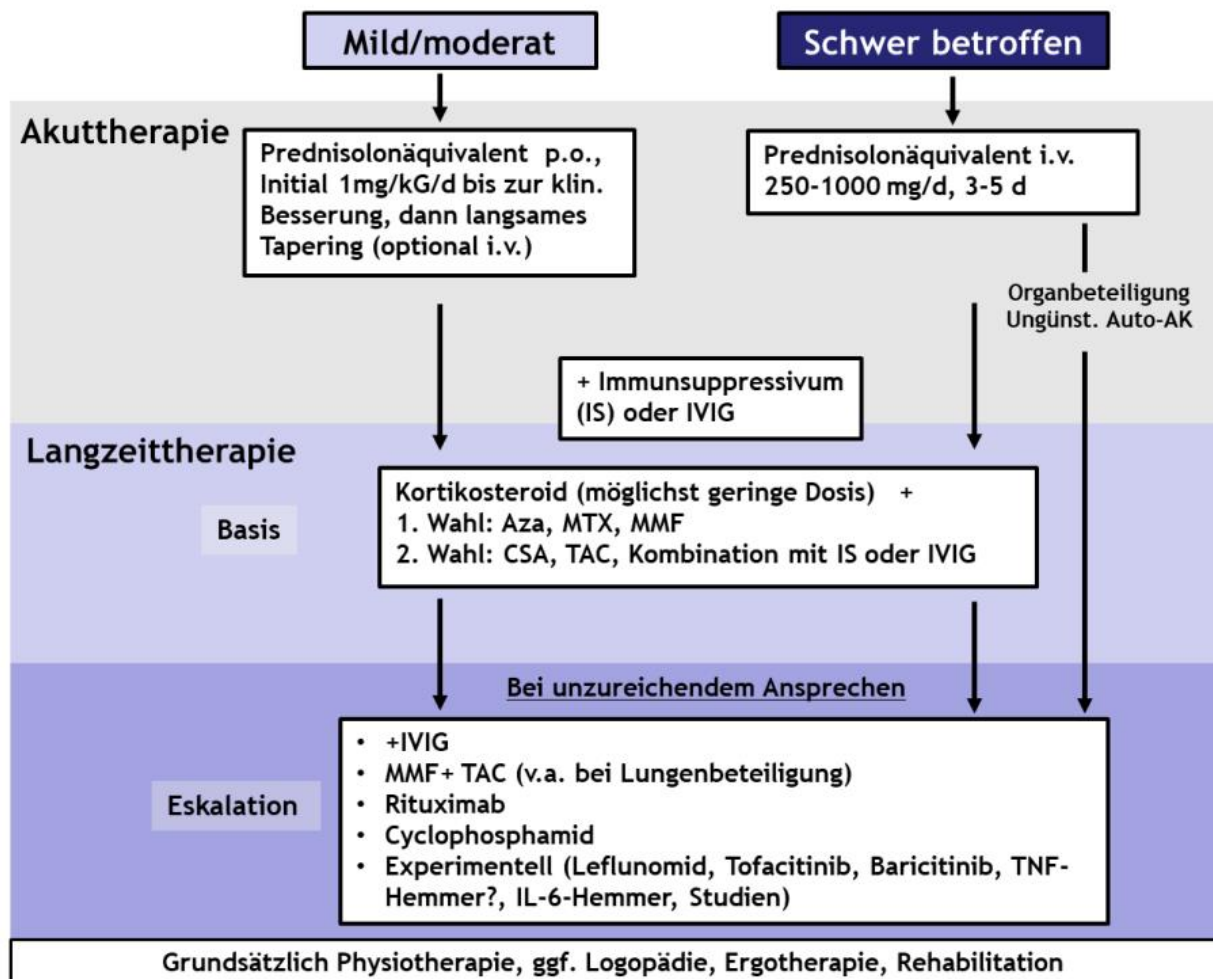
Dr. Tarner verwies auf die neue [AWMF S2k-Leitlinie Myositissyndrome](#), an der verschiedene Fachgesellschaften beteiligt waren. Die Medikamente, die laut der Leitlinie für die Behandlung einer Myositis zur Verfügung stehen, umfassen:

- **Corticosteroide (Glukokortikoide, ugs. „Kortison“)**
  - Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon, Dexamethason
- **Konventionelle („alte“) Basismedikamente**
  - Methotrexat (MTX)
  - Azathioprin (AZA)
  - Cyclophosphamid (CYC)
  - Leflunomid (LEF)
  - Ciclosporin A (CSA)
  - Tacrolimus (TAC)
  - Mycophenolat mofetil (MMF)
- **Immunglobuline (IVIG)**
- **Biologika**
  - Rituximab (RTX)
  - TNF-Hemmer
  - Tocilizumab
- **JAK-Hemmer**
  - Tofacitinib, Baricitinib u.a.

### Behandlungsempfehlungen

Die Behandlungsempfehlungen richten sich a) nach dem Grundprinzip, welches die Induktions- und Erhaltungstherapie umfasst und b) der Unterscheidung nach der Schwere des Krankheitsbildes unter der Fragestellung: Handelt es sich um a) eine milde, b) mittelschwere oder c) schwere Ausprägung, und sind andere Organe befallen.

**Flussdiagramm: Therapiealgorithmus der Myositiden (Quelle: Langfassung der AWMF S2k-Leitlinie Myositissyndrome)**



**Empfehlung für andere Organmanifestationen**

- Bei Beteiligung der Haut wird ein UV-Schutz mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF 50+ UV-A/B) empfohlen. Topische Glucocorticoide, topisches Tacrolimus und systemisches Hydroxychloroquin (Quensyl) oder andere Basismedikamente können zum Einsatz kommen.
- Bei Beteiligung der Lunge können hochdosierte Corticosteroide, Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Tacrolimus oder Rituximab eingesetzt und ggf. IVIG hinzugenommen werden. Ferner ist als antifibrotische Therapie gegen Lungenfibrose Nintedanib zugelassen.
- Bei Gelenkentzündung wird Methotrexat, ggf. Rituximab gegeben.

**Empfehlung für die Langzeittherapie**

- Die Einschlusskörpermyositis ist in der Langzeittherapie ein Sonderfall. Ein Behandlungsversuch mit Corticosteroiden ist prinzipiell nicht empfohlen, kann aber über einen Zeitraum von 6 Monaten gerechtfertigt sein. Auch ein Behandlungsversuch mit IVIG über 6 Monate ist gerechtfertigt. Experimentell wurden Rapamycin/Sirolimus oder Antithymozytenglobulin in Kombination mit Methotrexat zum Einsatz kommen.
- Ein Abbau der Therapie sollte nur schrittweise und sehr langsam (nach mehreren Monaten/Jahren der Stabilität) erfolgen.
  - Schritt 1: Steroide beenden
  - Schritt 2: Therapeutika der schweren Verläufe abbauen/absetzen
  - Schritt 3: Basismedikamente der Erhaltungstherapie abbauen

## **Mechanismen der Entzündung**

Das Immunsystem ist für unseren Körper gewissermaßen Feuerwehr, Polizei und Technisches Hilfswerk in einem. Es hat ein großes Spektrum aus verschiedenen „Werkzeugen“, um sich mit der Umwelt und auch dem Körperinneren auseinanderzusetzen.

Das Immunsystem ist sehr wirksam und effektiv, kann aber leider auch Fehler machen. Diese Fehler können z.B. zu Autoimmunerkrankungen führen. Autoimmunerkrankungen sind Erkrankungen, bei denen das Immunsystem in bestimmten Organen und Geweben einen Entzündungsprozess in Gang setzt, der eigentlich nicht notwendig ist und der zu einer Schädigung der entzündeten Gewebe und Organe führt. Typischerweise geht diese autoimmune Entzündung von allein nicht mehr zurück, sondern muss mit bestimmten Medikamenten eingedämmt und bekämpft werden.

Durch das bessere Verständnis über die Bestandteile und Mechanismen des Immunsystems in den letzten Jahren konnten zu diesem Zweck zahlreiche neue Medikamente entwickelt werden.

Das Immunsystem hat verschiedene Arten von Zellen, die unterschiedliche Funktionen ausüben. Diese Zellen produzieren verschiedene Moleküle, die Entzündungen befeuern oder bremsen können, und auch Moleküle, die es den Zellen ermöglichen, miteinander in Kontakt zu treten. Das System ist darauf ausgelegt, dass die Entzündungszellen sich vermehren und somit verstärkt zum Einsatz kommen, wenn sie gebraucht werden. Werden sie nicht mehr gebraucht, so findet normalerweise ein Abbau statt.

Sowohl diese Vermehrung der Zellen als auch die Produktion der verschiedenen Moleküle sind Prozesse, in die mit Medikamenten therapeutisch eingegriffen werden kann.

Bei der Produktion der Entzündungsmoleküle und Botenstoffe wird die zugehörige genetische Information (DNA) im Zellkern als Bauplan abgelesen und in Form von RNA gewissermaßen eine Kopie des Bauplans bzw. eine konkrete Bauanleitung produziert. Diese Information wird in ein Eiweißmolekül (z.B. entzündungshemmend oder entzündungsfördernd) übersetzt, welches dann - je nach Bedarf - zum Einsatz kommt.

Bei der Zellteilung muss die Zelle ihr genetisches Material verdoppeln und in gleichen Teilen auf die Tochterzellen aufteilen, damit jede neue Zelle über dasselbe Material verfügt.

Bestimmte Medikamente können die Zellteilung hemmen oder stören. Manche Immunzellen können auch durch Medikamente komplett beseitigt werden. Andere Medikamente können eine Beeinflussung der Produktion bewirken, so dass mehr entzündungshemmende oder weniger entzündungsfördernde Moleküle produziert werden. Ferner kann die Zellkommunikation durch Störung des direkten Kontaktes zwischen Immunzellen oder durch die Hemmung der Botenstoffe beeinflusst werden.

## **Vorstellung der einzelnen Medikamente**

### **Corticosteroide**

Corticosteroide sind Hormone der Nebennierenrinde (cortex) auf der Basis von Steroiden und gehören zur Klasse der Fettmoleküle. Es gibt zwei Gruppen der Corticosteroide. Die Glucocorticoide: Cortisol (Hydrocortison), Cortison, Corticosteron und die Mineralocorticoide Aldosteron und 11-Desoxycorticosteron. Ausgangspunkt ist das Cholesterin.

Corticosteroide haben den Vorteil, dass sie in nahezu allen Körperzellen eine breite Wirkung, eine schnelle, direkte Wirkung auf Gene, eine breite, indirekte Wirkung auf Gene und eine sehr schnelle, nicht-genomische Wirkung aufweisen.

Die körpereigene Produktion der Corticosteroide wie Cortison und Hydrocortison unterliegt einem eigenen Biorhythmus. In der Nacht findet so gut wie keine Corticosterid-Produktion. Die Produktion beginnt in den frühen Morgenstunden, erreicht den höchsten Stand am Morgen gegen 8:00 h und flaut bis zum Mittag sowie im Laufe des Nachmittags wieder ab. Deswegen werden Corticosteroid-

Medikament vorzugsweise morgens eingenommen, damit sie wirken, wenn sie besonders gebraucht werden.

Inzwischen gibt es mehrere verschiedene, synthetisch hergestellte Glukokortikoid-Präparate, die eine stärkere Wirkung auf die Entzündung und weniger Wirkung auf den Salz- und Wasserhaushalt haben als Cortison bzw. Hydrocortison

Leider treten durch den therapeutischen Einsatz der Corticosteroide auch **unerwünschte Wirkungen** auf. Dazu gehören u.a. eine schleimhautreizende Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt (z.B. Magengeschwüre), Osteoporose und ihre Folgeerscheinungen (z.B. Wirbelkörperbrüche), Gewichtszunahme, Wassereinlagerungen, gesteigerter Appetit, Unruhe, Schlafstörungen, Euphorie, Depressionen, veränderte Fettverteilung Muskelschwäche, Diabetes, grauer Star (Cataract), grüner Star (Glaukom), hoher Blutdruck, Herzinsuffizienz, Infekte u.a.

Dr. Tarner weist darauf hin, dass es auch bei therapeutischer Anwendung einer niedrigeren Dosis unterhalb der Cushing-Schwellendosis (7,5 mg), z.B. 5 mg Prednisolon pro Tag, über die Dauer von Monaten bis Jahren zu schwerwiegenden Problemen und Nebenwirkungen kommen kann. Bei höherer Dosis besteht auch ein größeres Risiko für Komplikationen wie z.B. Oberschenkelhalsbrüche, oder Infektionen. Bereits nach drei Monaten kann der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt werden. Allerdings sind die unerwünschten Wirkungen bei einer Anwendungsdauer unter 12 Monaten noch weitgehend umkehrbar.

Ein Unterschied besteht deshalb auch zwischen einer dauerhaften und einer zeitweisen Behandlung mit Corticosteroiden. Pausen bei der Corticosteroid-Behandlung bewirken somit ein geringeres Risiko als eine kontinuierliche Einnahme.

### **Konventionelle Basistherapeutika**

Die konventionellen Basistherapeutika wie Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat, Cyclophosphamid, Ciclosporin A und Tacrolimus können ebenfalls unerwünschte Wirkungen auslösen. Typische, unerwünschte Wirkungen sind Infekte, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz, Durchfall, Mangel an weißen Blutzellen, Blutplättchen, roten Blutzellen, Erhöhung der Leberwerte und Haarausfall. Darüber hinaus haben einige Wirkstoffe noch eigene spezielle unerwünschte Wirkungen.

**Methotrexat (MTX)** hat zwei Mechanismen. Es hemmt zum einen die Zellteilung und wurde extra so gestaltet, dass es molekular dem Vitamin Folsäure stark ähnelt. Folsäure benötigen die Körperzellen zur Zellteilung, um DNA-Moleküle herzustellen. MTX verdrängt die Folsäure und hemmt so den folsäureabhängigen Mechanismus. Dadurch wird die Zellteilung gehemmt. Dieses Verfahren wurde in den 1950er Jahren als Tumorthherapie entwickelt. Auch bei der Entzündung ist das Zellwachstum bzw. die Zellteilung wichtig. Allerdings beruht die Wirkung des MTX in der für Autoimmunerkrankungen wie die Myositis üblichen Dosierung nicht in erster Linie darauf, Zellwachstum und -teilung zu hemmen.

Vielmehr besteht die immunmodulierende Wirkung des MTX in der Hemmung bestimmter Enzym-Mechanismen in der Zelle, was dazu führt, dass mehr Adenosin gebildet wird. Adenosin ist einerseits ein wichtiger molekularer Bestandteil im Energiehaushalt der Zelle, andererseits ist es auch ein Botenstoff, der direkt auf Zellen einwirken kann und z.B. bewirkt, dass weniger entzündungsfördernde Moleküle produziert werden.

Die MTX-Wirkung auf die Folsäure-abhängigen Mechanismen bei der Zellteilung ist aber ein wichtiger Mechanismus für die Nebenwirkungen des Medikaments wie z.B. verminderte Blutzellbildung, Wunde Mundschleimhaut oder Haarausfall. Andererseits ergibt sich daraus der Vorteil, dass im Fall

von Nebenwirkungen therapeutisch Folsäure verabreicht werden kann, da die Folsäure dann ihrerseits das MTX verdrängt auf diese Weise die Nebenwirkung des MTX abmildern kann.

Zu den **unerwünschten Wirkungen des MTX** gehören Infekte, Unwohlsein einige Stunden nach der Anwendung (daher bevorzugte Anwendung am Abend, Sonderform: Aversion gegen die gelbe Farbe des Medikaments in den Spritzen), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Entzündung/Geschwüre der Mundschleimhaut, Haarausfall, Anstieg der Leberwerte (v.a. GOT, GPT, weniger gammaGT; tolerierbar bis zum 3fachen des oberen Normwerts), Mangel an weißen Blutzellen, Blutplättchen und/oder roten Blutzellen (v.a. bei eingeschränkter Nierenfunktion), selten auch eine nicht-infektiöse Lungenentzündung (sog. MTX-Pneumonitis).

**Gefahren/Gegenanzeigen:** MTX darf als Hemmer der Zellteilung nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden. Entsprechend dürfen Frauen unter MTX-Therapie nicht schwanger werden. Allerdings dürfen auch Männer unter MTX-Therapie keine Kinder zeugen. Aktive Familienplanung muss bis 6 Monate nach Absetzen des MTX zurückgestellt werden. MTX sollte nicht bei stark eingeschränkter Nierenfunktion eingenommen werden. Wechselwirkungen mit Metamizol (Novalgin) und Cotrimoxazol können zu starken Nebenwirkungen führen. Durch eine vermehrte Sensibilisierung der Haut für UV-Licht ist Sonnenschutz ratsam.

**Azathioprin** wird im Körper zu dem eigentlich wirksamen Molekül 6-Mercaptopurin umgewandelt, welches dann über verschiedene Enzyme umgebaut oder abgebaut wird. Dabei kann 6-Mercaptopurin zum einen weiter umgesetzt werden zu einem Molekül, das die Bildung unserer DNA-Grundbausteine hemmt, und zum anderen zu einem Molekül, das einem bestimmten DNA-Grundbaustein ähnelt, aber bei Einbau in die DNA funktionslos ist. Somit wird über beide Mechanismen letztlich die Zellteilung gehemmt.

Zu den **unerwünschten Wirkungen des Azathioprins** gehören Infekte, Mangel an weißen Blutzellen, Blutplättchen und/oder roten Blutzellen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Anstieg der Leberwerte und Haarausfall.

**Gefahren/Gegenanzeigen:** Ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Mangels v.a. an weißen Blutzellen besteht bei Menschen mit genetisch bedingtem Mangel des 6-Mercaptopurin abbauenden Enzyms TPMT. Das etwaige Vorliegen einer verminderten TPMT-Aktivität kann im Vorfeld getestet werden. Medikamente zur Harnsäure-Senkung können ein anderes für den Abbau von 6-Mercaptopurin notwendiges Enzym, die Xanthinoxidase, hemmen. Daher darf keine Kombination von Azathioprin mit Allopurinol oder Febuxostat erfolgen. Eine Langzeitanwendung des Azathioprins erhöht wahrscheinlich das Tumorrisiko. Eine Anwendung in der Schwangerschaft ist jedoch möglich. Sonnenschutz ist notwendig wegen erhöhter Sonnenlichtempfindlichkeit und langfristig erhöhter Gefahr von hellem Hautkrebs.

**Mycophenolat** bzw. Mycophenolsäure ist ein Molekül, das durch Hemmung eines bestimmten Enzyms die Bildung der sog. Purine, v.a. des Guanosins, hemmt. Die Purine sind Grundbausteine der DNA, so dass Mycophenolsäure die Zellteilung hemmt.

**Unerwünschte Wirkungen** umfassen Infekte, Mangel an weißen Blutzellen, Blutplättchen und/oder roten Blutzellen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen, Anstieg von Leber-, Nierenwerten und Blutdruck, Haarausfall, Störung des Kalium- und Kalziumhaushaltes, Anstieg der Blutfette. **Gefahren/Gegenanzeigen:** Auch bei Mycophenolat ist eine sichere Verhütung bei Männern und Frauen erforderlich sowie Sonnenschutz wegen der Gefahr von Hautkrebs.

**Cyclophosphamid** entfaltet seine zellschädigenden Eigenschaften erst nach seiner Aktivierung in der Leber. Es führt zu Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen und blockiert dadurch die

Zellteilung. Zu den **unerwünschten Wirkungen** gehört ein Mangel an weißen Blutzellen. Deshalb sollte das Blutbild 10 Tage nach der Cyclophosphamid-Infusion kontrolliert werden. Die Gabe von Granisetron vor der Infusion kann Übelkeit und Erbrechen und eine vorbeugende Gabe von MESNA einer blutigen Blasenentzündung entgegenwirken. **Gefahren/Gegenanzeigen:** Eine Lebenszeitdosis von 80 - 100 g sollte nicht überschritten werden, da sonst ein Risiko für bösartige Tumoren besteht. In der rheumatologischen Therapie wird häufig eine strengere Grenze von 10 g Gesamtdosis nach Möglichkeit nicht überschritten. Cyclophosphamid darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, da es durch seinen Wirkmechanismus ein echtes Zellgift ist. Eine Lungenfibrose und Herzmuskelschädigung sind als sehr seltene unerwünschte Wirkung möglich, wenngleich Cyclophosphamid gerade zur Behandlung von Lungenfibrose sowie Herzmuskelentzündung bei rheumatischen Erkrankungen einschließlich der Myositis eingesetzt wird.

**Ciclosporin A** und **Tacrolimus** sind Wirkstoffe, die eine Bildung des Enzyms Calcineurin und dadurch das Ablesen der DNA von Genen hemmen.

Hier gehören zu den **unerwünschten Wirkungen** ein Anstieg des Blutdrucks und der Nierenwerte, eine Verdickung des Zahnfleisches (Ciclosporin A), vermehrte Körperbehaarung, Störung des Kalium- und Zuckerhaushalts, Schlafstörung, Kopfschmerz, Angst/Verwirrtheit und Muskelschmerz. **Gefahren/Gegenanzeigen:** Auf eine sichere Verhütung bei Männern und Frauen muss geachtet und Grapefruit(saft) sollte und sollte vermieden werden, da er die Blutspiegel dieser Wirkstoffe erhöht.

### **Intravenöse Immunglobuline (IVIG)**

Immunglobuline sind anders als die konventionellen Basismedikamente keine chemischen Moleküle, sondern eine Mischung von Antikörper-Molekülen aus Spenderblut. Die Anwendung erfolgt meistens als intravenöse Infusion (IVIG), es gibt jedoch auch Präparate zur Injektion unter die Haut (subkutan). Der Wirkmechanismus von (intravenösen) Immunglobulinen ist komplex und noch nicht im Detail entschlüsselt. Es besteht aber ein geringes Infektrisiko für Patienten. Da Immunglobuline aus dem Blut verschiedener Spender gewonnen werden, handelt es sich stets um eine Mischung verschiedener Antikörpermoleküle, so dass es sich nicht um ein Medikament mit definierter Zusammensetzung handelt. Die Zusammensetzung ist daher unterschiedlich zwischen den Präparaten verschiedener Hersteller, aber auch zwischen verschiedenen Chargen desselben Herstellers. Immunglobuline waren lange Zeit nicht zur Behandlung der Myositis zugelassen. Inzwischen ist jedoch das Produkt eines Herstellers, das Octagam, zugelassen zur Behandlung der Dermatomyositis. Die Zulassung gilt jedoch nicht für andere Myositisformen. Eine Wirksamkeit der Immunglobuline ist allerdings grundsätzlich bei allen Formen der Myositis nachgewiesen. Auch bei der Einschlusskörpermyositis wird ein Behandlungsversuch (über 6 Monate) empfohlen.

Zu den **unerwünschten Wirkungen** gehören allergische Reaktionen auf das Fremdeiweiß in den Immunglobulinen. Bei zu schneller Infusion kann es zu Kopfschmerz bis hin zu einer Hirnhautentzündung kommen. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Thrombose, Lungenembolie, Schlaganfall und Herzinfarkt. Da es sich um ein Blutprodukt handelt, können - sehr selten - spezielle unerwünschte Wirkungen, wie Zerfall roter Blutzellen (Hämolyse) und transfusionsassoziierte akute Lungenerkrankung (TRALI) auftreten. Dank Sterilfiltrierung besteht ein nur minimales Infektionsrisiko vom Spender auf den Empfänger.

### **Biologika**

Unter der Bezeichnung Biologika werden Medikamente zusammengefasst, die gezielt bestimmte biologische Mechanismen der Entzündung hemmen und auch selbst biologische Moleküle sind. Bei der Mehrzahl der Biologika handelt es sich um künstlich hergestellte Antikörper-Moleküle, die

bestimmte einzelne Entzündungsbotsstoffe erkennen und blockieren, so dass diese Botenstoffe nicht mehr ihre entzündungsfördernde Wirkung ausüben können. Andere Biologika blockieren die sog. Rezeptoren (Erkennungsmoleküle) für Botenstoffe auf den Zellen des Immunsystems oder sind selber künstlich hergestellte Rezeptormoleküle, welche dann die Botenstoffe blockieren.

Für die Behandlung einer Myositis eingesetzte Biologika umfassen Rituximab, Tocilizumab oder TNF-Hemmer.

**Tocilizumab** ist ein Antikörpermolekül, das an die Rezeptoren für den entzündungsfördernden Botenstoff Interleukin-6 (IL-6) bindet und damit die Rezeptoren blockiert. Die Gruppe der **TNF-Hemmer** umfasst Antikörpermoleküle und ein künstliches Rezeptormolekül, die an den entzündungsfördernden Botenstoff Tumornekrosefaktor (TNF) binden und diesen neutralisieren.

**Rituximab** hat einen etwas anderen Mechanismus, indem es durch Erkennung und Markierung eines bestimmten Merkmals auf sogenannten B-Zellen (eine Art der Lymphzellen) eine Zerstörung dieser Zellen bewirkt.

Für die Anwendung der Biologika muss eine Kostenübernahme bei der Krankenkasse beantragt werden, da bisher keines dieser Medikamente zur Behandlung der Myositis zugelassen ist und es sich um sehr teure Medikamente handelt.

Zu den **unerwünschten Wirkungen** der Biologika gehören v.a. Infekte und allergische Reaktionen. Eine Besonderheit des Rituximabs, das nur alle 6 Monate gegeben werden muss, ist eine Beeinträchtigung einer Impfantwort in den ersten ca. 4 Monaten nach einer Rituximab-Infusion.

### JAK-Hemmer

Die noch relativ neue Gruppe der JAK-Hemmer umfasst für die Anwendung in der Rheumatologie die Wirkstoffe **Tofacitinib**, **Baricitinib**, **Filgotinib** und **Upadacitinib**. Diese Medikamente wirken auch gezielt auf einen biologischen Mechanismus, sind aber selbst keine biologischen Moleküle, sondern chemische Moleküle wie die konventionellen Basismedikamente. Ihre gezielte Wirkung beruht darauf, dass sie in den Immunzellen die Weiterleitung von Signalen behindern, die von außen durch Botenstoffe der Entzündung an die Zellen herangetragen werden. Wenn ein entzündungsfördernder Botenstoff an den passenden Rezeptor auf der Oberfläche der Entzündungszellen bindet, wird das entsprechende Signal innerhalb der Zelle über mehrere Schritte in den Zellkern weitergeleitet, um dort ein Ablesen der DNA zu bewirken und somit letztlich die Produktion weiterer Entzündungsstoffe auszulösen. Einer der Signalschritte innerhalb der Zellen wird durch sog. Januskinasen (kurz: JAK) vermittelt, deren Funktion durch JAK-Hemmer blockiert wird.

Auch die JAK-Hemmer sind bisher nicht zur Therapie der Myositis zugelassen und sind - wie die Biologika - nur Reservemedikamente bei Erkrankungsverläufen, die nicht ausreichend auf die etablierten Medikamente ansprechen. Hinsichtlich der **unerwünschten Wirkungen** wurde unlängst ein sog. Rote-Hand-Brief herausgegeben, der auf besondere Risiken hinweist. Dazu gehört ein erhöhtes Risiko für Thrombosen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und möglicherweise Tumoren, insbesondere bei höherem Lebensalter (über 65 Jahre).