

Therapie von vererbten Stoffwechselstörungen-Sicht des Klinikers

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl
St. Franziskus-Hospital, Köln
Akademisches Lehrkrankenhaus, Universität zu Köln



Workshop der Paul-Martini-Stiftung
„Arzneimitteltherapie seltener Krankheiten“
25.1. 2007, Berlin

Themen

- Politische Rahmenbedingungen
- Krankheitsspektrum und verfügbare Therapien
- M. Gaucher, die erste mittels Enzymersatztherapie behandelbare lysosomale Speicherkrankheit
- Individualisierte Therapie
- Register

EU Orphan Drug Act (2000)

- **Orphan Drug Act 2000 (EC Reg. 141/2000)**
- **Prävalenzdefinition (<50 auf 100.000)**
- **Vereinfachte Zulassung**
- **Minderung der Zulassungsgebühren**
- **Alleinvermarktung für 10 bzw. 6 Jahre**
- **Erstellung von Registern**
- **Unterstützung der Forschung (EU-Rahmenprogramm)**

Agalsidase-b	Agalsidase- a	Arsentrioxid
Bosentan	Imatinib	Pegvisomant
Miglustat	Carbaglu	Laronidase
Busulfan	Iloprost	Celecoxib
Porfimer	Cladribine	Mitotane
Ibuprofen	Zinkacetat	Anagrelid
Nitisinon	Ziconotid	α-Glucosidase

Molekular orientierte Therapien bei lysosomalen Speicherkrankheiten

- M. Gaucher
- M. Fabry
- Mucopolysaccharidosen Typ I, II, VI
- M. Pompe
- M. Niemann-Pick

MPS I Hurler



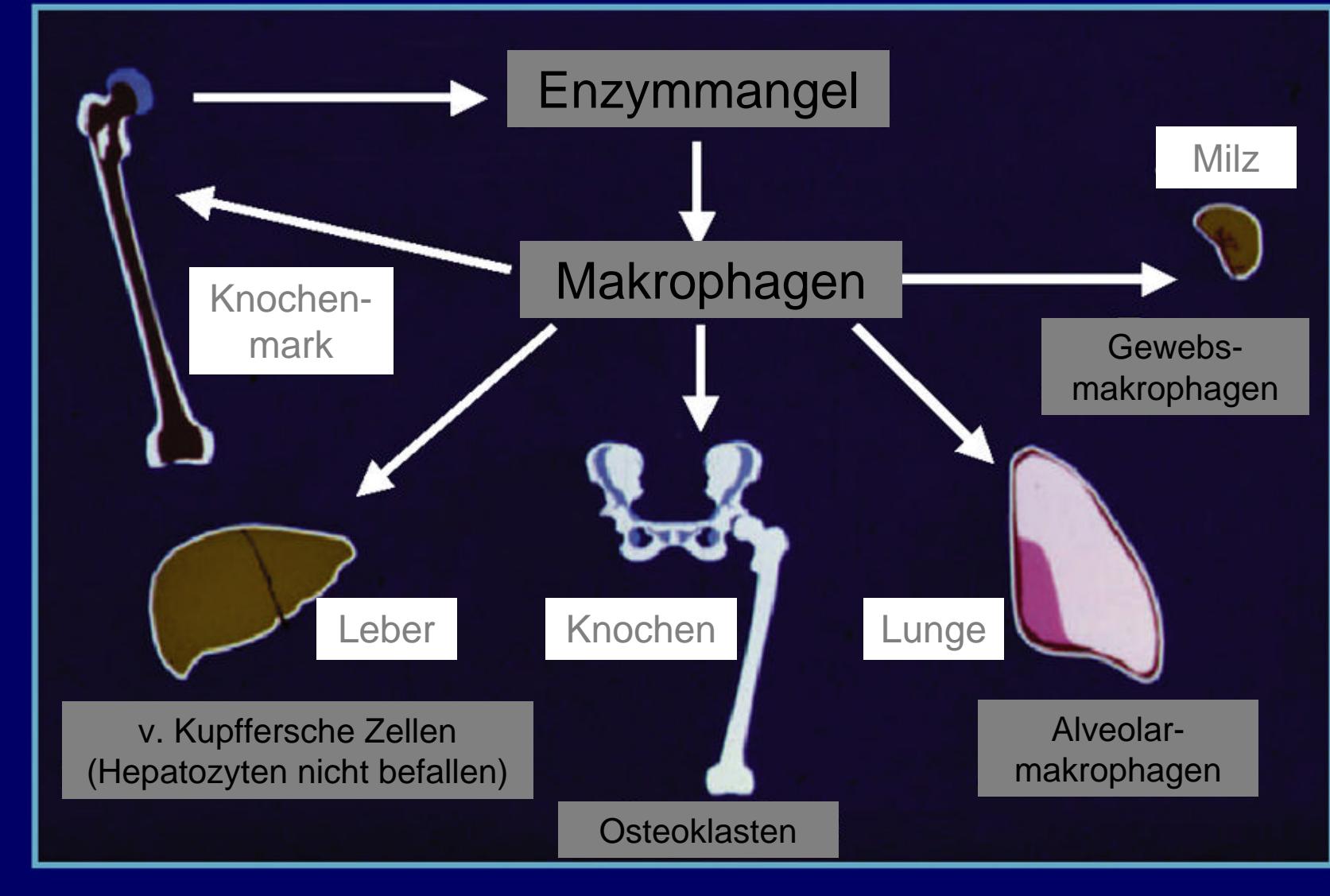
α -L-Iduronidase-Mangel
(autosomal-rezessiv)

Akkumulation von
Glykosamino-
glykanen

Laronidase
(Aldurazyme®)

- Hepatosplenomegalie
- Gelenkdeformitäten,
Skelettveränderungen
- Mentale Retardierung

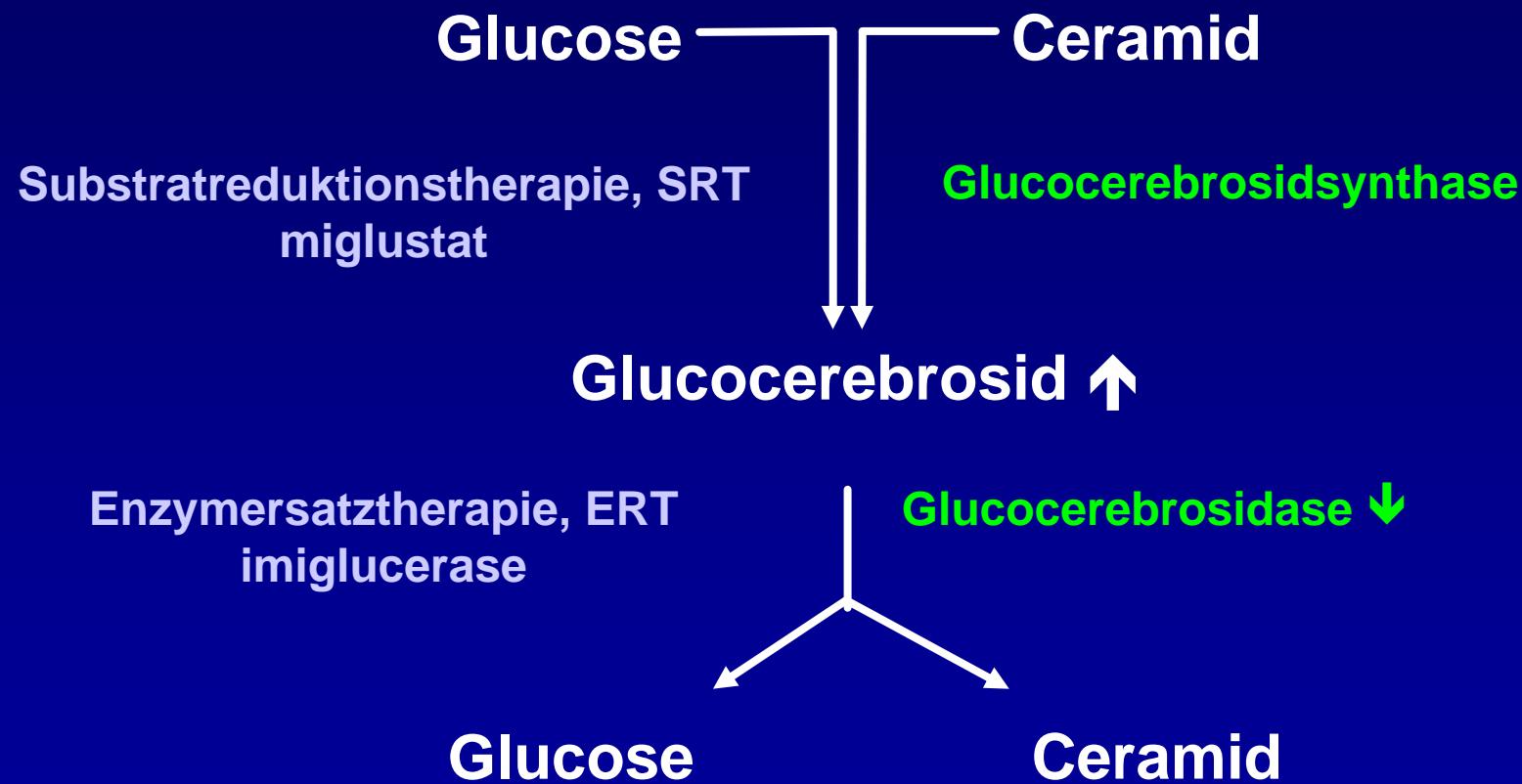
M. Gaucher = Systemerkrankung



Schweregrad des Knochenbefalls

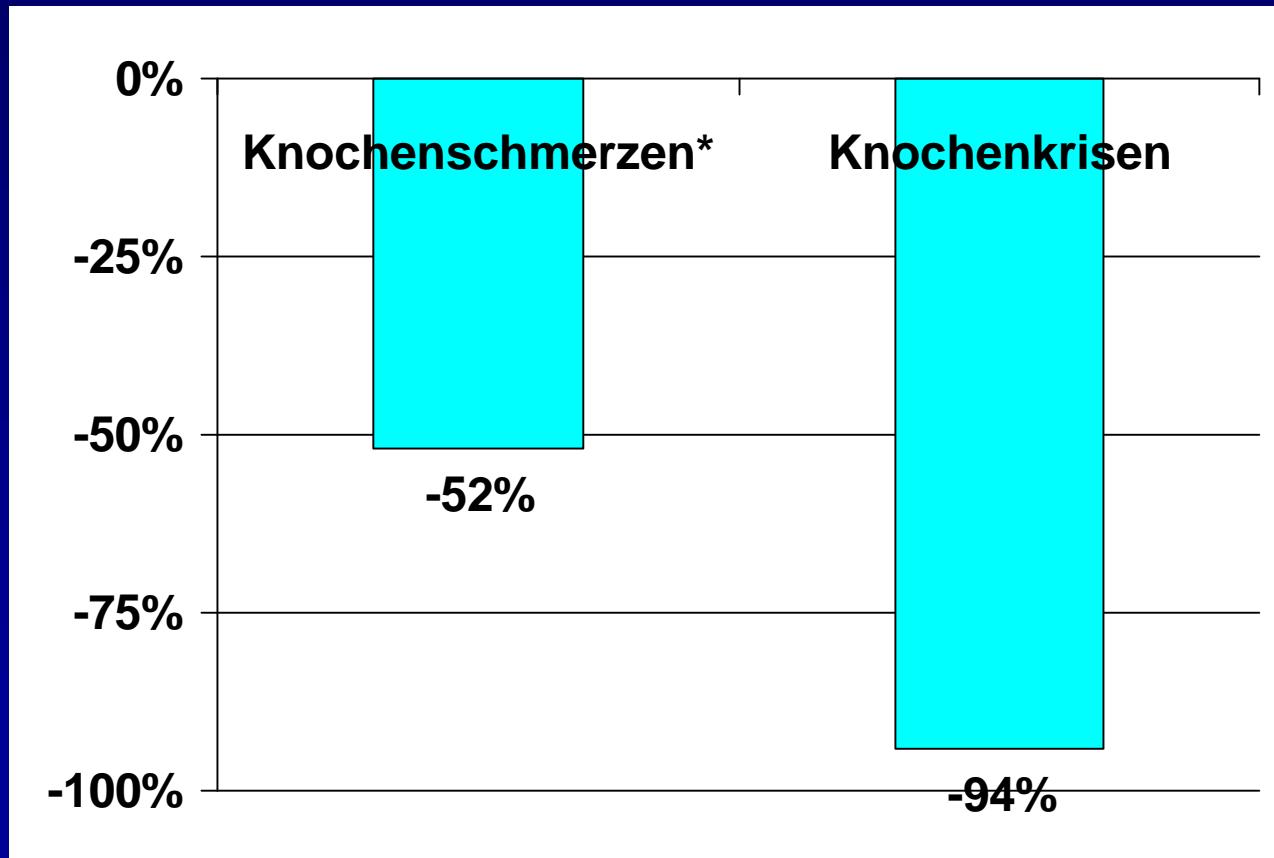


Glucocerebrosidstoffwechsel



Verbesserung der Knochensymptome

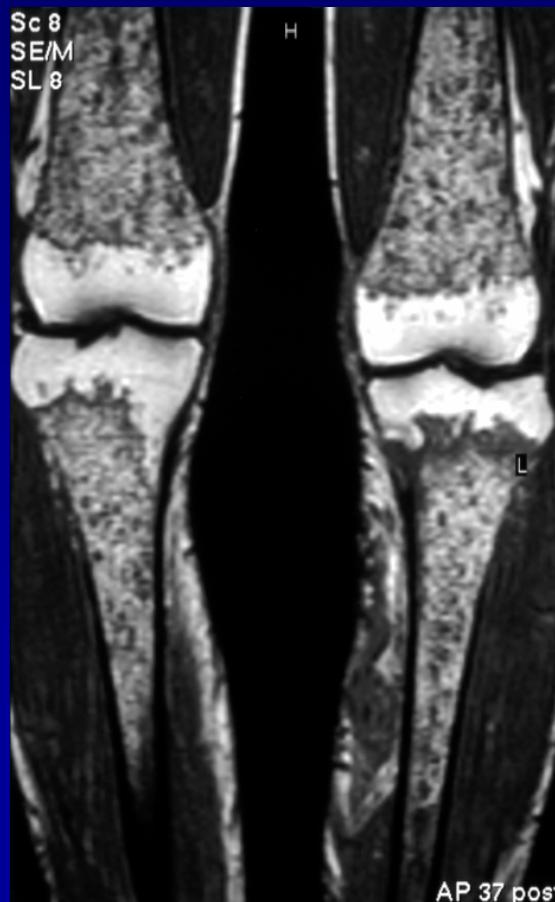
24-monatige Enzymersatztherapie



Weinreb NJ et al. Am J Med 2002; 113: 112 - 119

Knochenmark und Enzymersatztherapie

vorher

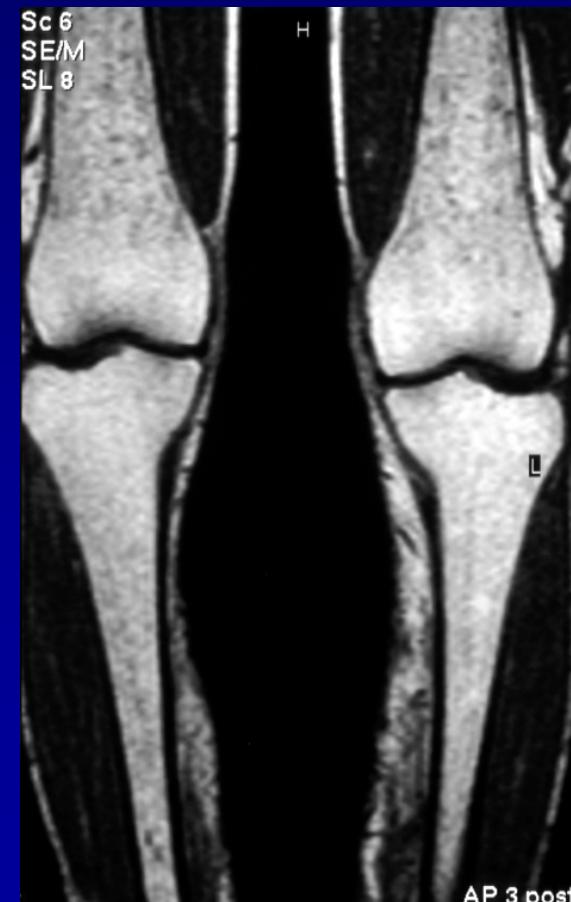


39 Monate ERT

60 U/kg/2 wks.

Düsseldorf Gaucher Group:

- Fortschr Geb Röntgenstr (1998)
- Skelet Radiol (2000)
- Eur Radiol (2000)
- Gaucher Clin Persp (2001)
- Med Klin (2001)
- Skelet Radiol (2001)
- Br J Haematol (2001)
- Blood Cells Mol Dis (2002)
- Gaucher Clin Persp (2004)
- Blood Cells Mol Dis (2006)
- Blood (2006)
- Curr Op Med Res (2006)
- Blood (2007), in press
- Haematologica (2007), in press

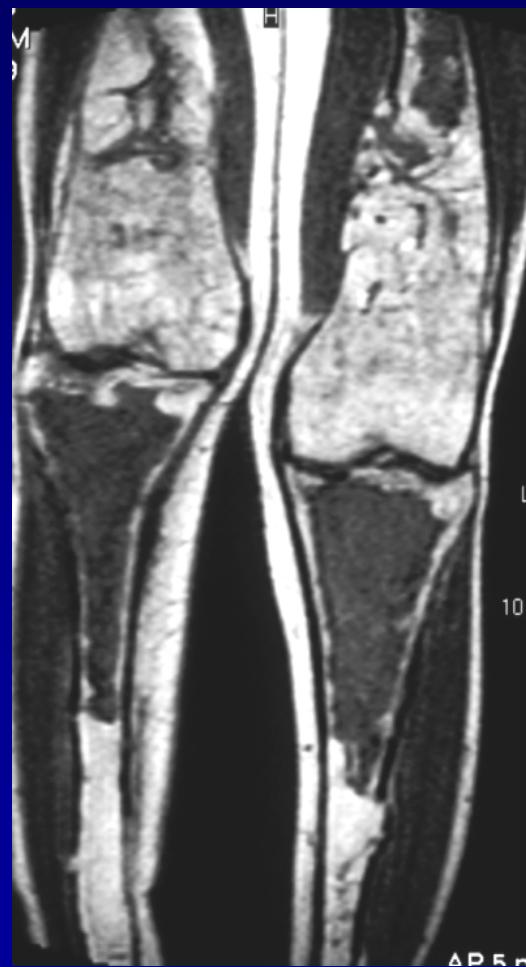


Knocheninfarkte

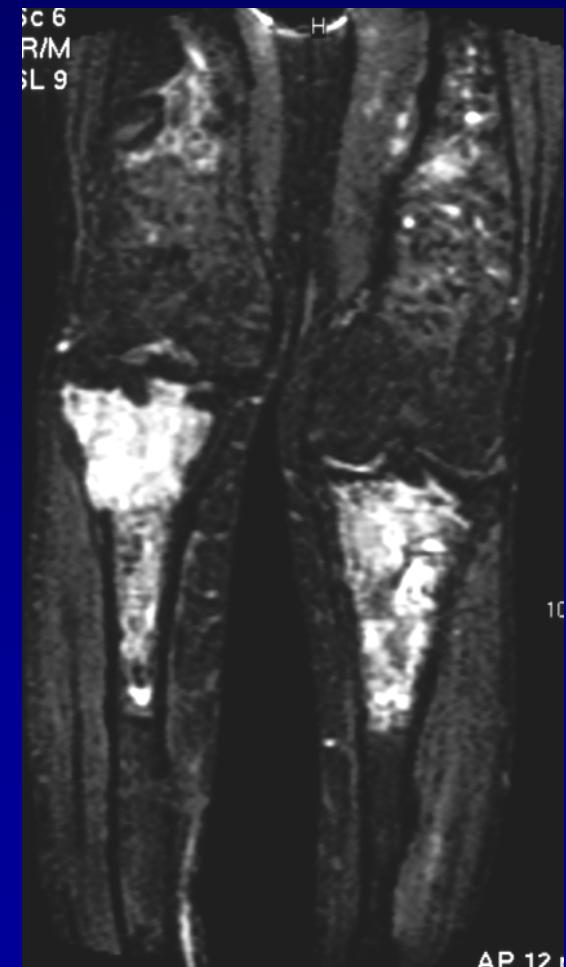
T1 [1996]



T1 [2000]



STIR



Jahrestherapiekosten

- 15 I.U./kg KG alle 2 Wochen: ca. 158.000 €
- 30 I.U./kg KG alle 2 Wochen: ca. 316.000 €
- 60 I.U./kg KG alle 2 Wochen: ca. 632.000 €

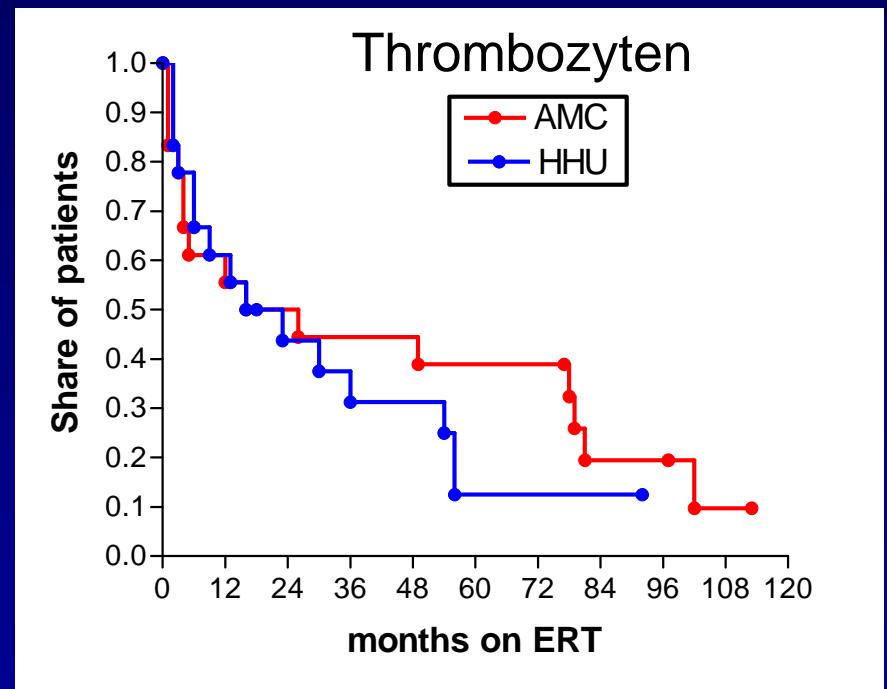
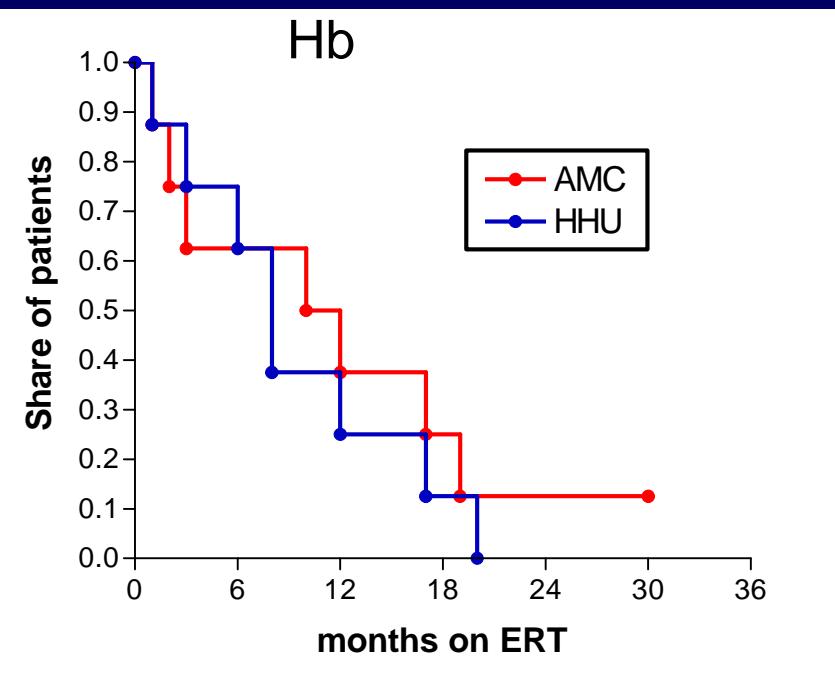
Patienten	Amsterdam	Duesseldorf	P
Anzahl	49	57	
Alter	47	49	NS
Geschlecht (m/w)	27/22	25/32	NS
Splenektomie (N)	19	19	NS
Hb (g/dL)	12.0	12.6	P=0.03
Thromboz. (x 10 ⁹ /l)	93	73	NS
Milzvolumen (ml)	1400	1597	NS
Chitotriosidase	16703	11869	P=0.06
Schweregrad (SSI)	8	7	NS
Bone marrow burden	6.5	7	NS
Initialdosis (I.U./kg/2 wks)	7.5	40	P<0.0001

Therapieziele der Studie

- Normalisierung des Hb (>12 g/dl)
- Normalisierung der Thrombozyten (>100 x 10⁹/l)
- 20 % Verminderung des Lebervolumens
- 40 % Verminderung des Milzvolumens
- Chitotriosidase von <5000 nmol/(ml x h)
- Bone marrow burden (MR-Score) um 2 Punkte besser

De Fost, Hollak, ... and vom Dahl, Blood (2006) 108, 830-835
Hollak, de Fost, Aerts.... and vom Dahl, Blood (2007), in press

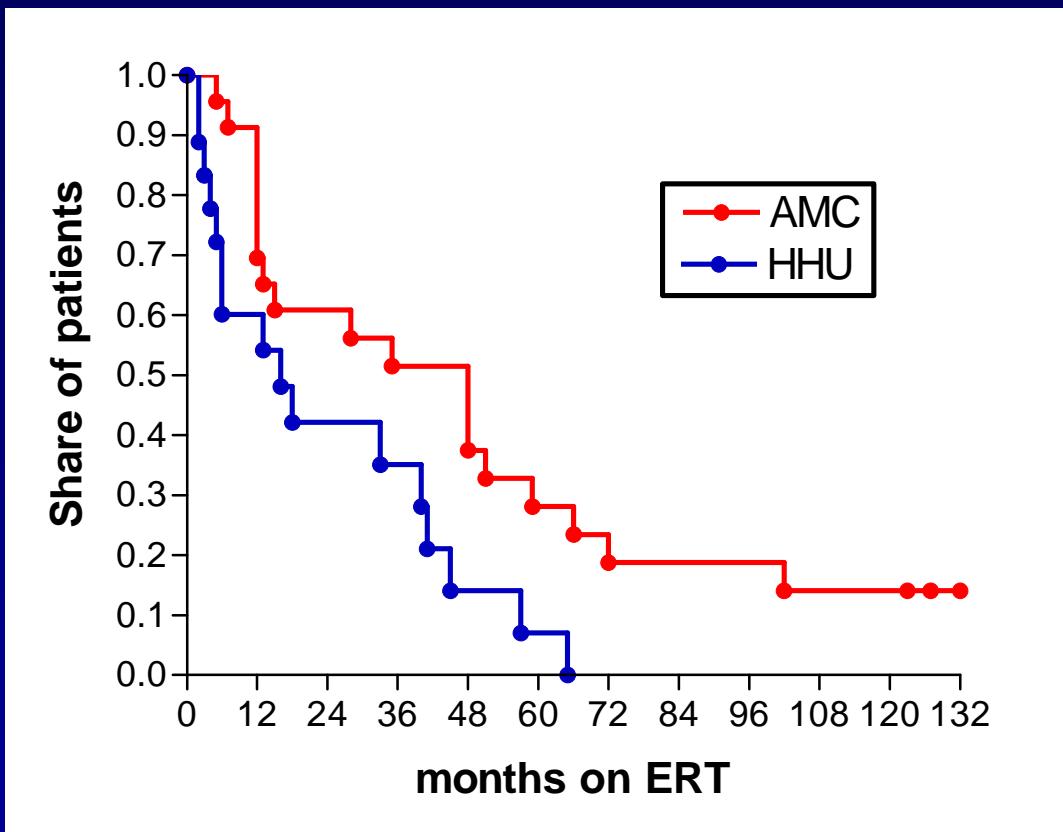
Normalisierung von Hb und Thrombozyten



	AMC	HHU	Log rank
Median time \pm SEM	12 \pm 3	10 \pm 1	P=0,6

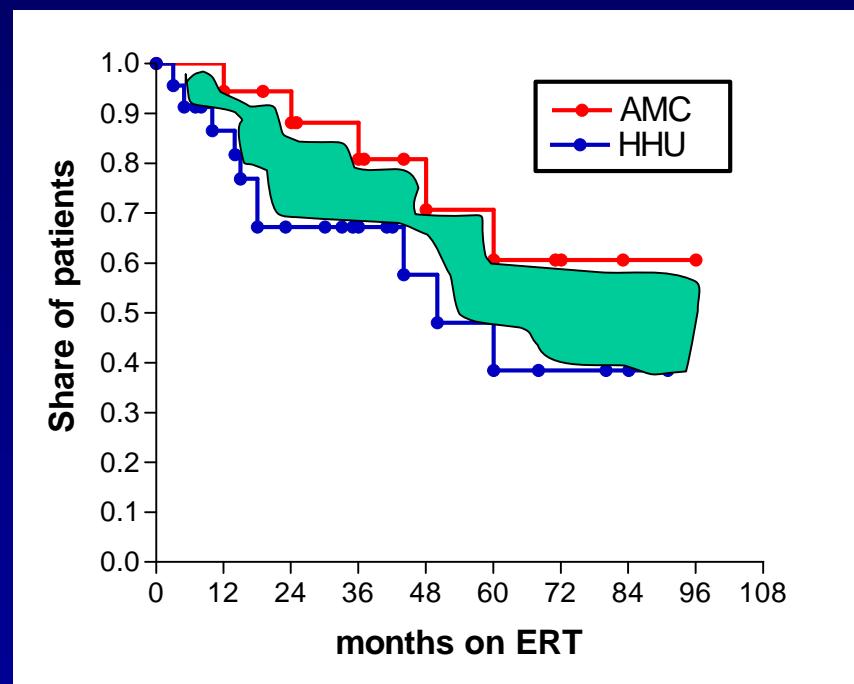
	AMC	HHU	Log rank
Median time \pm SEM	16 \pm 3	16 \pm 1	P=0,5

Chitotriosidase < 5000 nmol/(ml h)

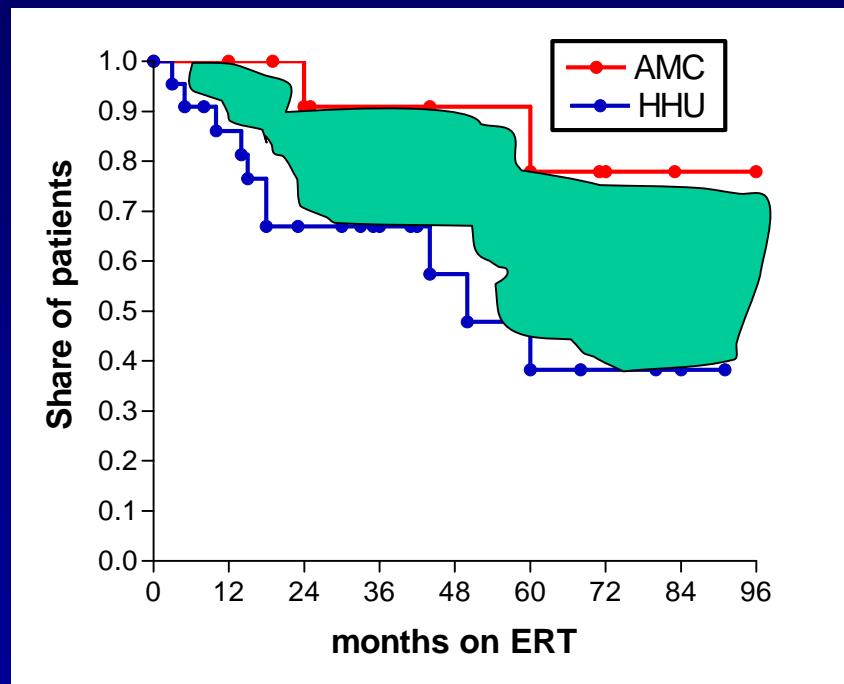


	AMC	HHU	Log rank
Median time to <5000 ± SEM	48 ± 11	16 ± 8	0,015

Verbesserung des “bone marrow burden” im MRT (D BMB = 2)



Baseline BMB 2-8



Baseline BMB ≥ 6

Register für lysosomale Speicherkrankheiten

Aktueller Stand

4363 Patienten

1991



- 1947 Patienten**

(zweites Register: Fabry outcome survey, FOS =
Anderes Register, TKT, ca. 1400 Patienten)

2001



- 456 Patienten**

2003

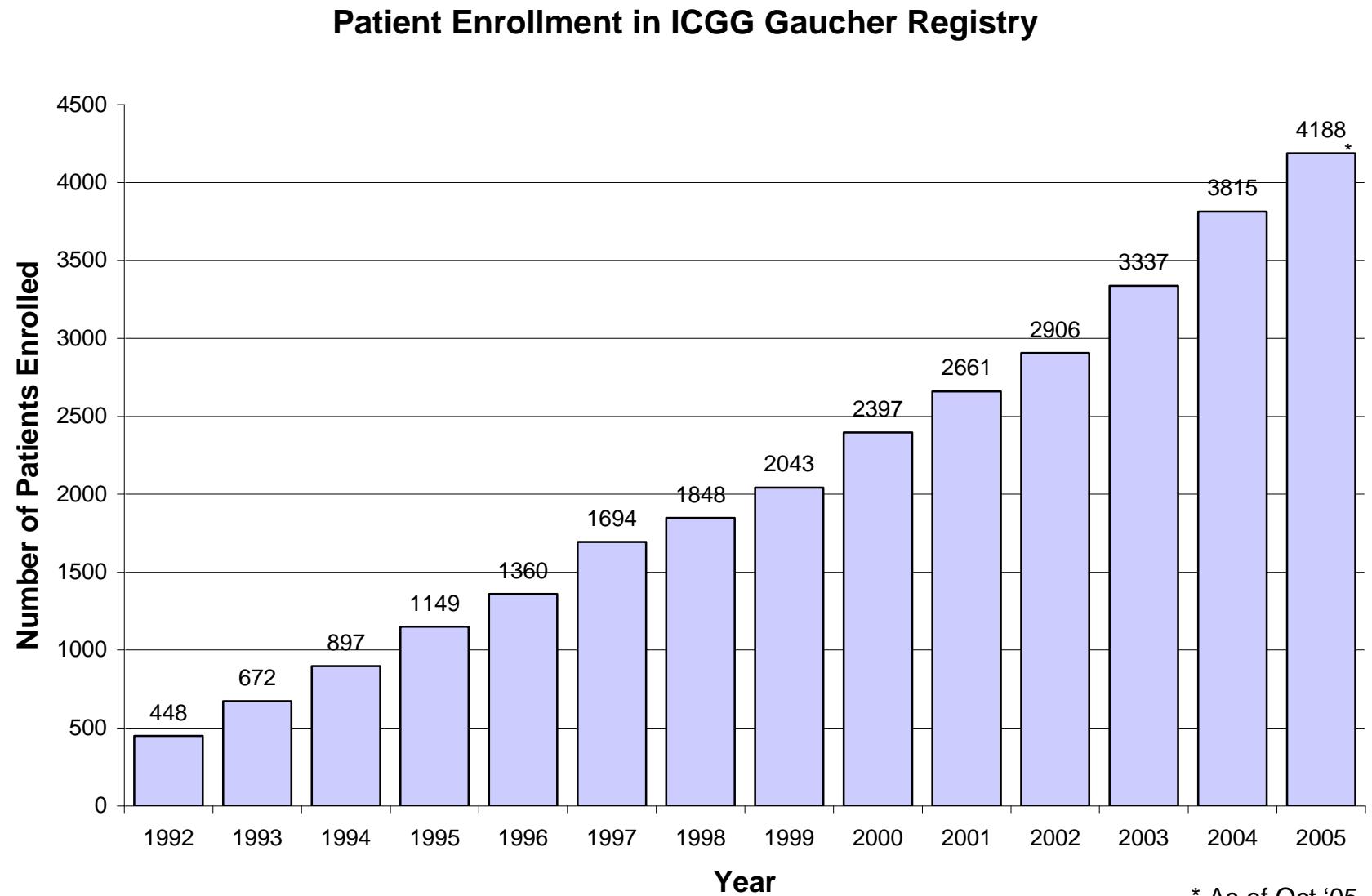


- 184 Patienten**

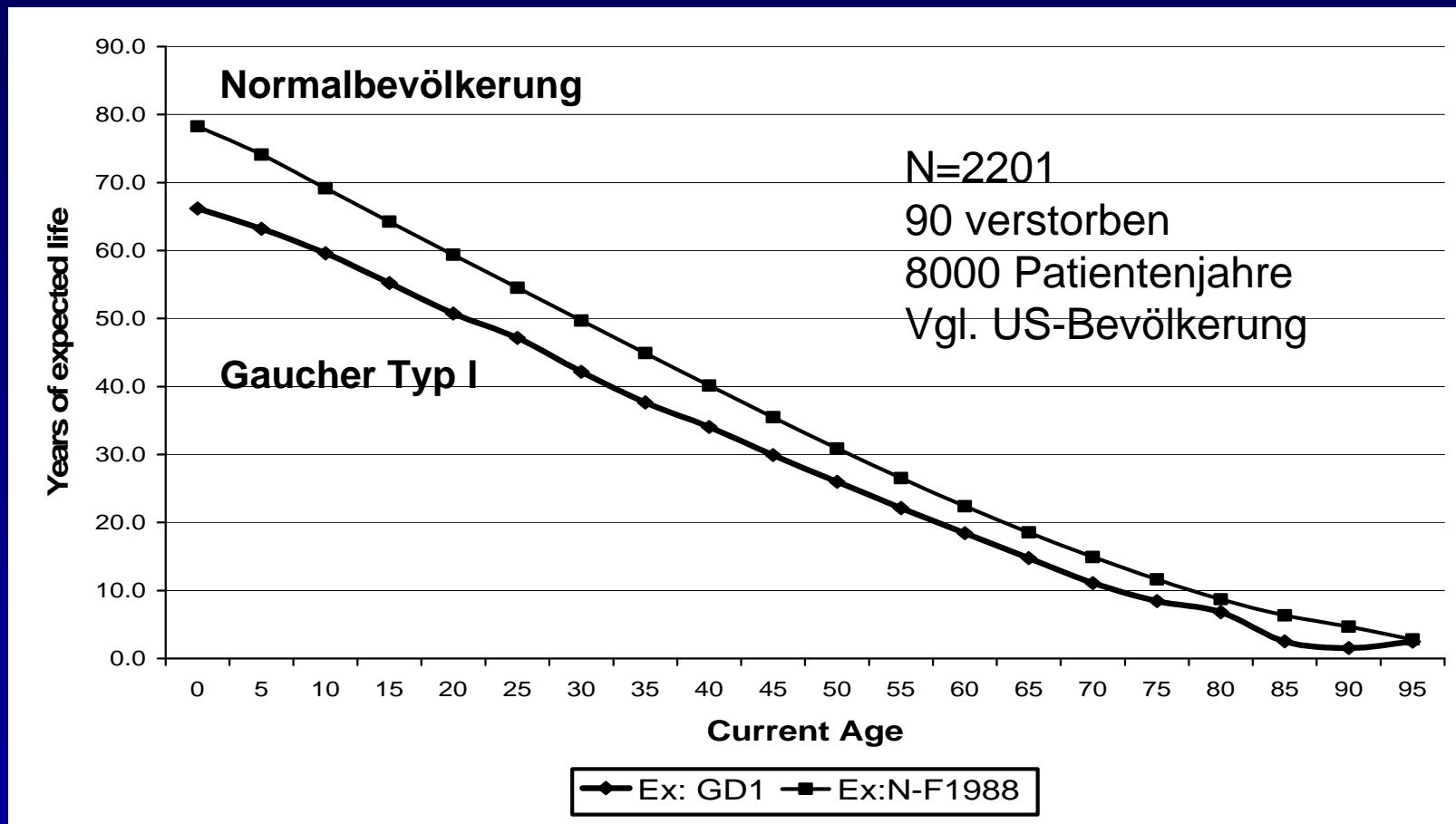
2004



Entwicklung des Gaucher-Registers

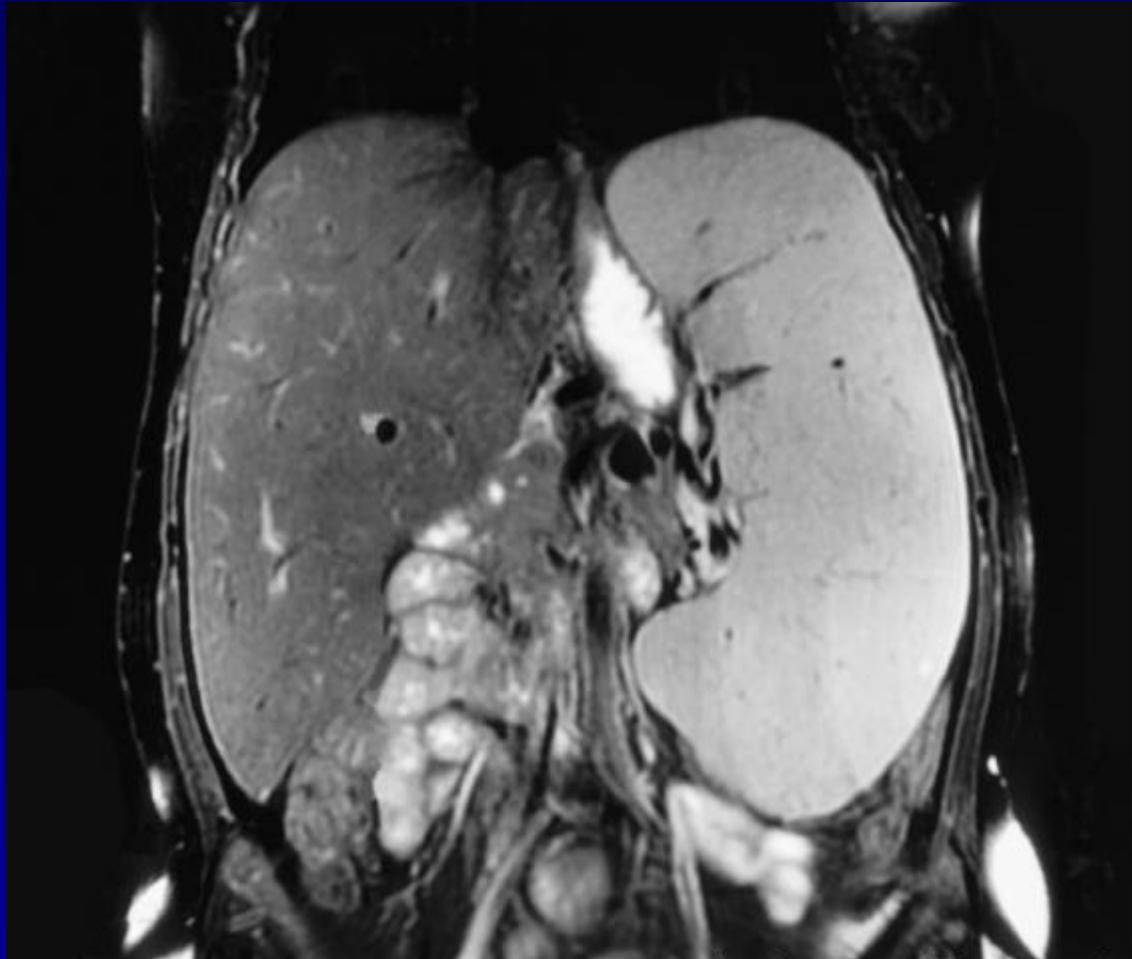


Verringerung der Lebenserwartung bei M. Gaucher



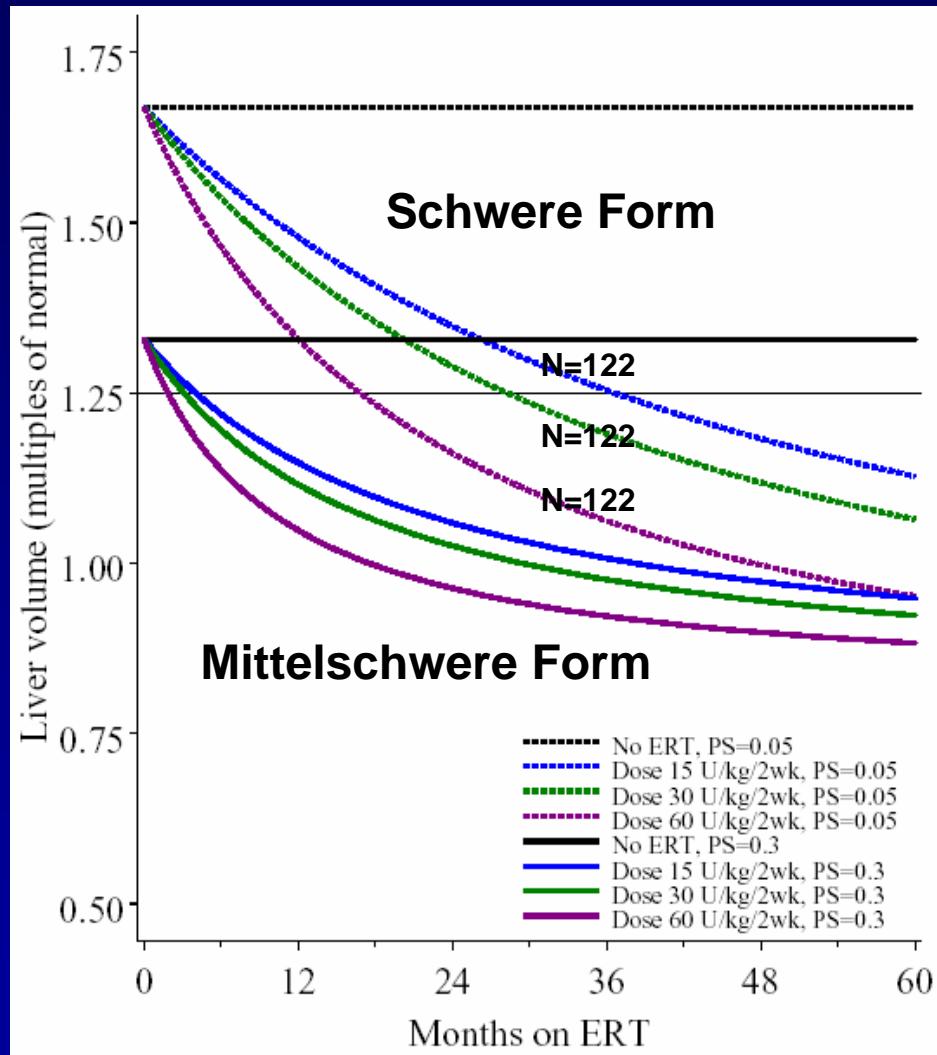
Weinreb, Kacena, Yee, Mistry, Pastores, vom Dahl Am. Soc. Hum. Genet. (2005)
Vom Dahl, Kacena, Yee, Mistry, Pastores, Weinreb, Eur. Soc. Hum. Genet. (2006)
from the ICGG registry

Hepatosplenomegalie



Quelle: Dr. F. Tsolakis, Lemisso Hospital, Zypern

Hepatomegalie bei M. Gaucher und Imiglucerase-Dosis



Vom Dahl, Kacena, Hollak, Zimran, Charrow, Mistry, Grabowski Zimran, EWGGD 2006

Beispiel Australien



- Dateneingabe von peripheren Kliniken
- Gaucher-Komitee in Sydney legt Therapie fest
- Ohne Register keine Therapie



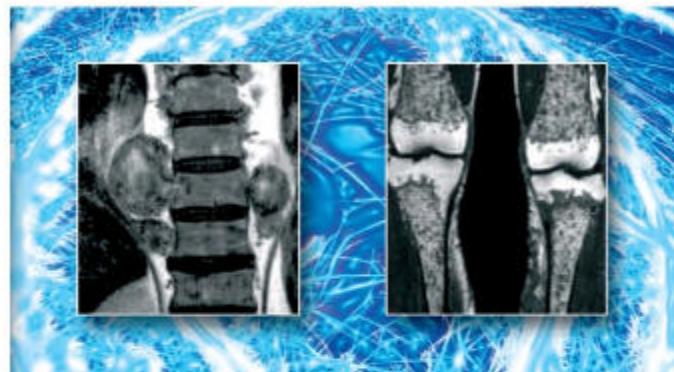
Fazit

- Klare Ziele vor Beginn der Therapie
- Reversibilitätspotential
- Forschung
- Individualisierte Therapie
- Register
- Zentren
- “Verwissenschaftlichung” der Therapie
- Ökonomische Herausforderung

S.vom Dahl / U.Wendel /
G.Strohmeyer

Genetisch bedingte Stoffwechsel- erkrankungen

Spektrum, Behandlung, Kosten,
sozialmedizinische Aspekte



Deutscher
Ärzte-Verlag



Was kam dabei heraus ?

M. Fabry	M. Fabry	APL
Pulm. Hypertonie	CML, GIST	Akromegalie
M. Gaucher	NAGS-Mangel	MPS Typ I
Konditionierung	Pulm. Hypertonie	FAP
Barrett-Ösophagus	NHL	NNR-Carcinom
Offener D. arteriosus	M. Wilson	Ess. TZose
Tyrosinämie Typ I	Sz mit PDA	M. Pompe

Ziele der Therapie

- Normalisierung von Wachstum und geistiger Entwicklung bei Kindern
- Normale Beweglichkeit herstellen, keine Bewegungshilfen
- Verhindern der Invalidität
- Schmerzfreiheit
- Verhindern von Knochenkomplikationen
- Verbesserung atypischer Komplikationen (Auge, kardial, pulmonale Hypertonie, Gaucherom)
- Hepatosplenomegalie normalisieren
- Vermeiden von Blutungskomplikationen
- Anämie, Thrombozytopenie korrigieren
- Optimalen Zeitpunkt für prothetische orthopäd. Chirurgie