



Enzymersatztherapien bei seltenen Stoffwechselstörungen - Sicht der Klinik

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl,
Klinik für Innere Medizin/Gastroenterologie,
St. Franziskus Hospital Köln, Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität Köln

Workshop der Paul-Martini-Stiftung
„Arzneimitteltherapie seltener Krankheiten“
Berlin, 12.5.2009

Orphan Drugs seit 2000 in der EU

Oncology		Haematology	
2008	Ceplene	2008	Thalidomide
2007	Aniance Gliolan Yondelis Torisel Tasigna	2007	Revlimid Soliris Siklos
2006	Evoltra Sutent Nexavar Sprycel	2006	Exjade
2004	Photobarr Lital Lysodren	2004	Xagrid
2003	Onsenal	2003	Busilvex
2002	Trisenox	2001	Glivec
2001	Glivec	Cardiovascular & respiratory	
Endocrinology/metabolism		2008	Volibris
2007	Elaprase Cystadane Increlex	2006	Thelin
2006	Naglazyme Myozyme	2005	Revatio
2005	Orfadin	2004	Pedea
2004	Wilzin	2003	Ventavis
2003	Carbaglu Aldurazyme	2002	Tracleer
2002	Somavert Zavesca	Nervous system	
2001	Fabrazyme Replagal	2007	Diacomit Inovelon
		2005	Prialt Nyrem
		Other	
		2008	Firazyr
		2006	Savene
		2002	Tracleer

Aufwendungen der GKV

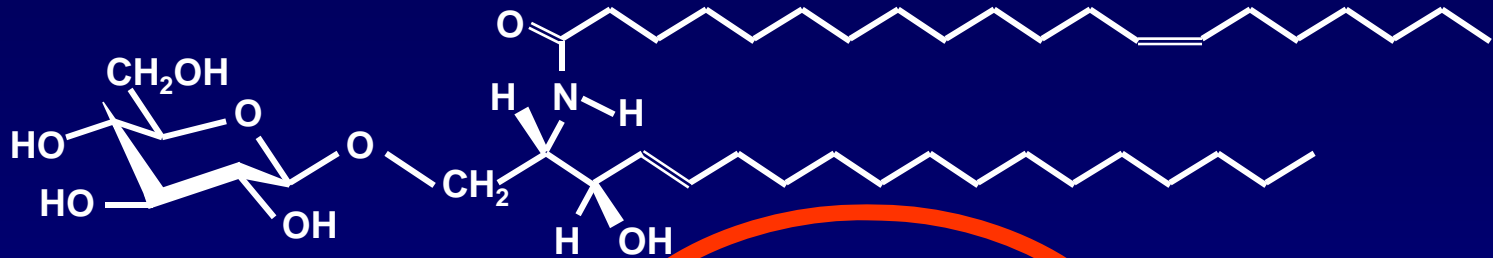
- 27-30 Mrd. €/Jahr für Medikamente insgesamt
- Ca. 150 Mill. €/Jahr für Behandlung von M. Fabry und M. Gaucher (ca. 500 Patienten) in Deutschland

Themen

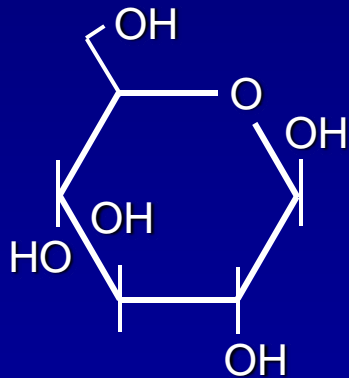
- Behandlungsprinzipien bei lysosomalen Speichererkrankungen
- Pathophysiologisches Verständnis dieser Störungen
- Erkennen und Diagnostik dieser Störungen
- Therapie mittels Enzymersatz
- Fazit

...am Beispiel des M. Gaucher

Glucosylceramid

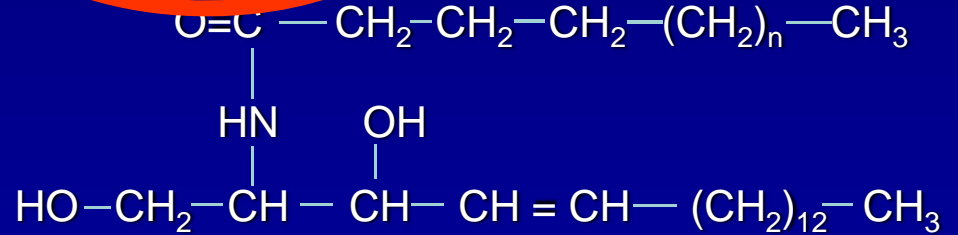


Saure β -Glucosidase
(Glucocerebrosidase)



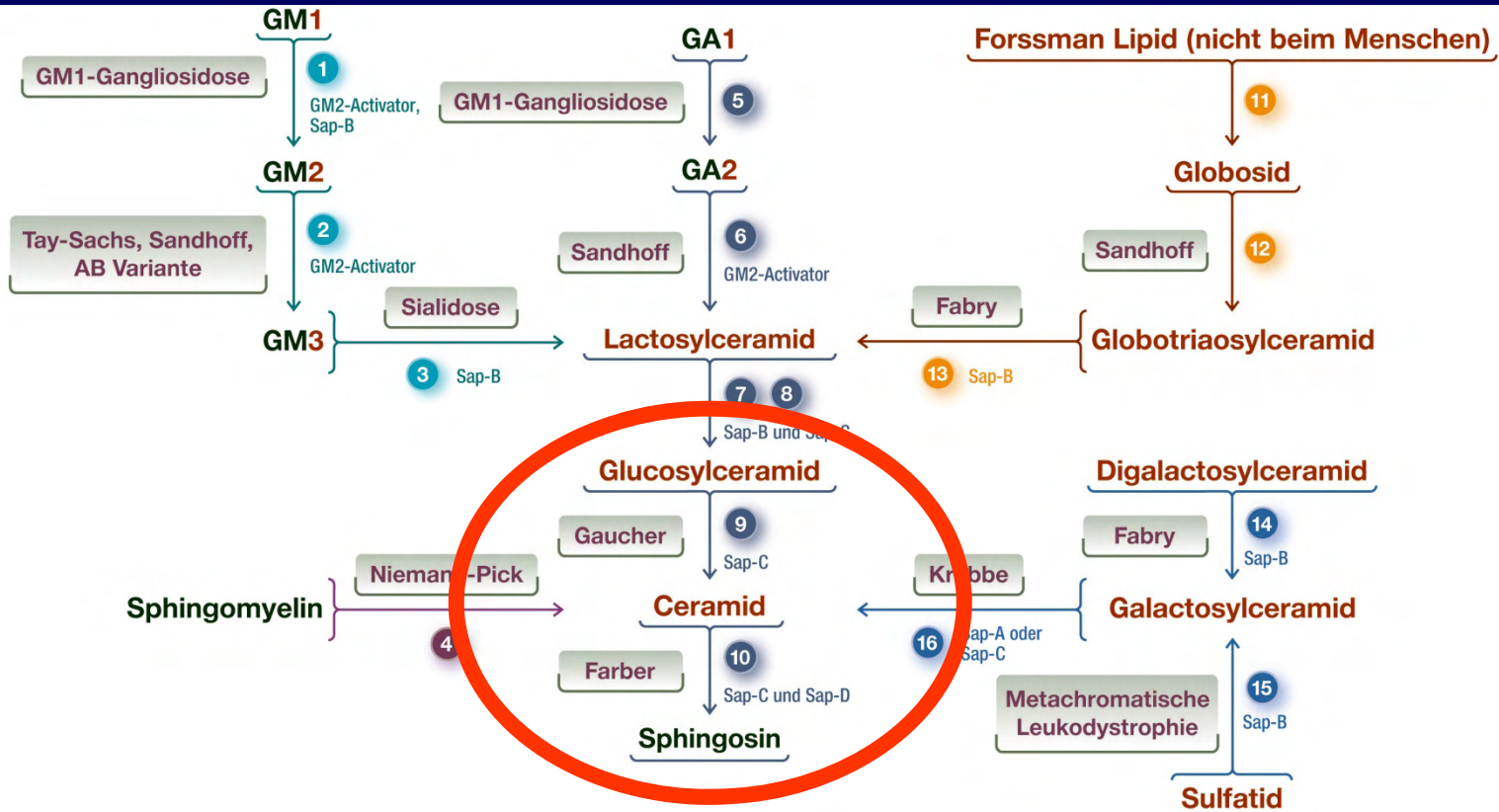
Glucose

+



Ceramid

Sphingolipidstoffwechsel



Enzyme

- 1 GM1-β-galactosidase
- 2 β-Hexosaminidase A
- 3 Sialidase
- 4 Sphingomyelinase

- 5 GM1-β-galactosidase
- 6 β-Hexosaminidase A, B
- 7 GalCer-β-galactosidase
- 8 GM1-β-galactosidase
- 9 Glucosylceramid-β-galactosidase
- 10 Saure Ceramidase

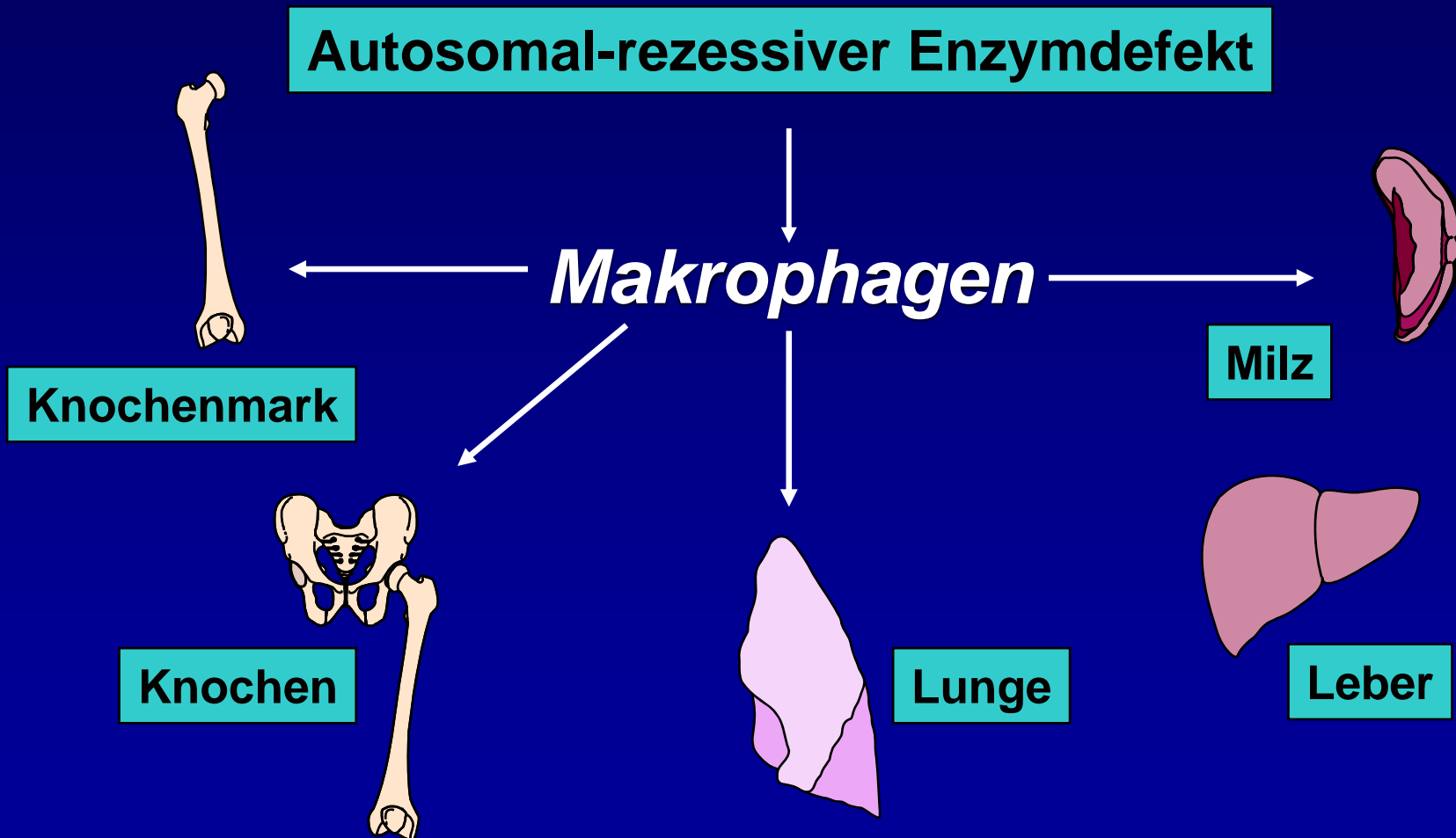
- 11 α-N-Acetyl-galactosaminidase
- 12 β-Hexosaminidase A,B
- 13 α-Galactosidase A
- 14 α-Galactosidase A
- 15 Arylsulfatase A
- 16 Galactosylceramid-β-galactosidase

Sphingolipide

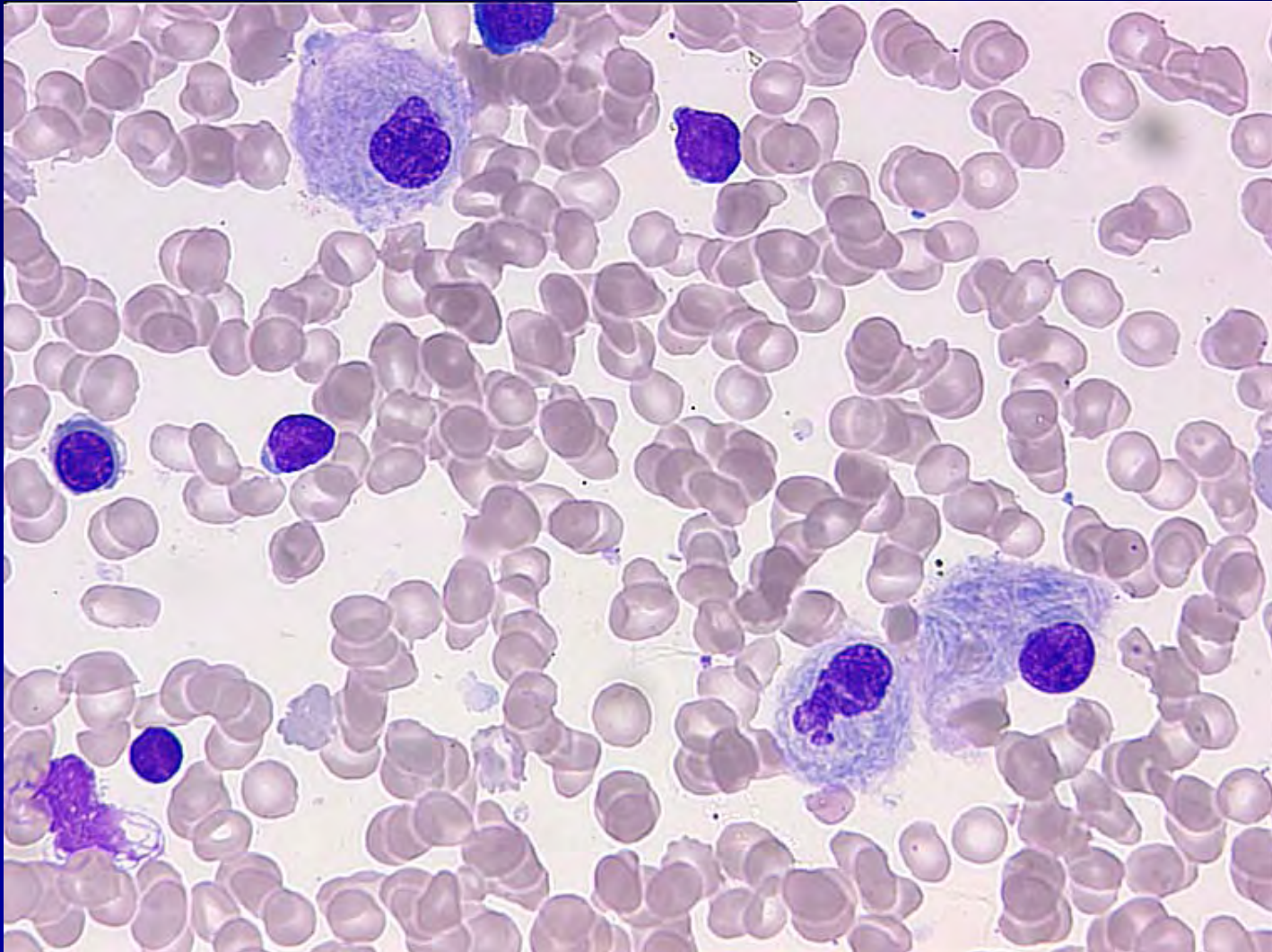
- GM1** = Gal(β1-3)GalNAc-Gal-Glc-Cer
- GM2** = GalNAc(β1-4)-Gal-Glc-Cer
- GM3** = (α2,3)-NeuAc-Gal(β1-4)-Glc-Cer
- GA1** = Gal(β1-3)GalNAc-Gal-Glc-Cer
- GA2** = GalNAc(β1-4)-Gal-Glc-Cer
- Lactosylceramid** = Gal(β1-4)-Glc-Cer
- Glucosylceramid** = Glc(β1-1)-Cer

- Forssman Lipid** = (α1-3)GalNAc-GalNAc-Gal-Gal-Glc-Cer
- Globosid** = GalNAc(β1-3)-Gal-Gal-Glc-Cer
- Globotriaosylceramid** = Gal(α1-4)-Gal-Glc-Cer
- Digalactosylceramid** = Gal(α1-4)-Gal-Cer
- Galactosylceramid** = Gal(β1-1)-Cer
- Sulfatid** = $\text{O}_3\text{S}-3\text{-Gal-Cer}$

Pathophysiologie des M. Gaucher (OMIM 230 100)



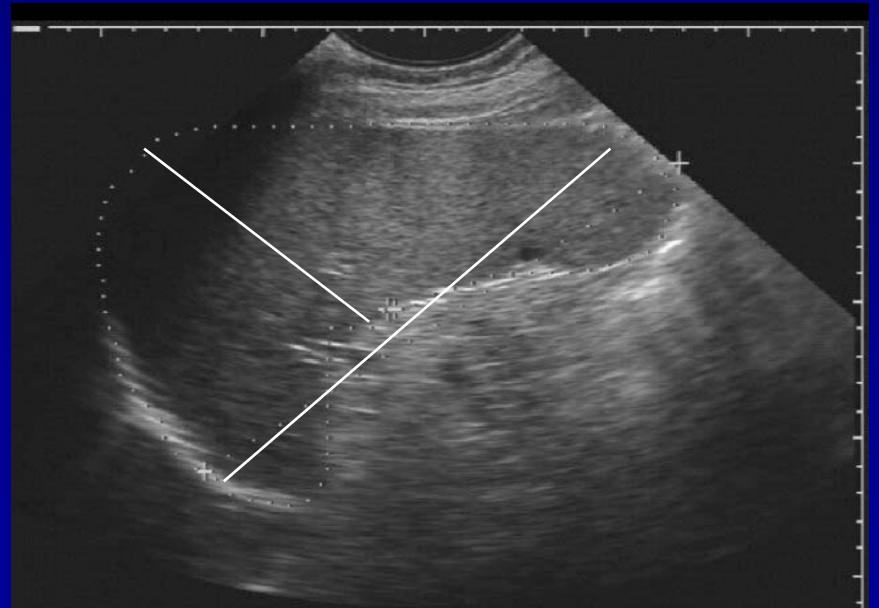
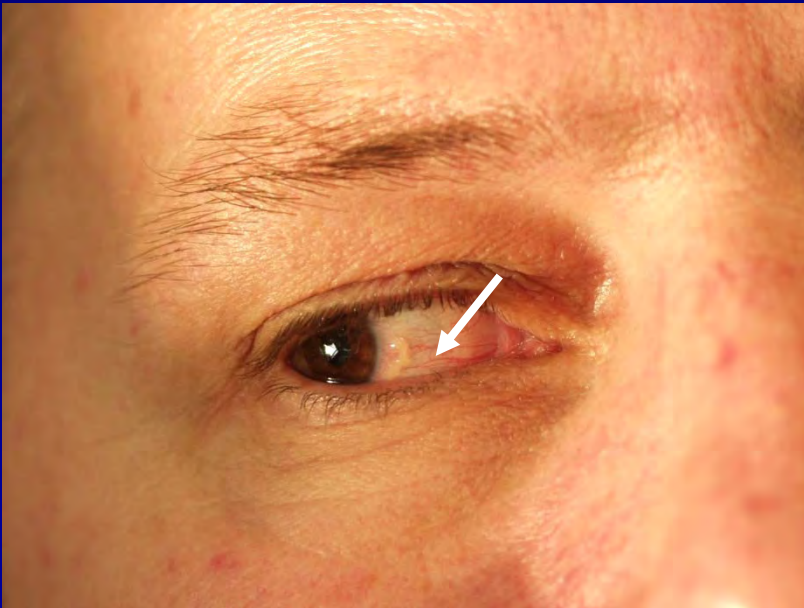
Gaucher-Zellen



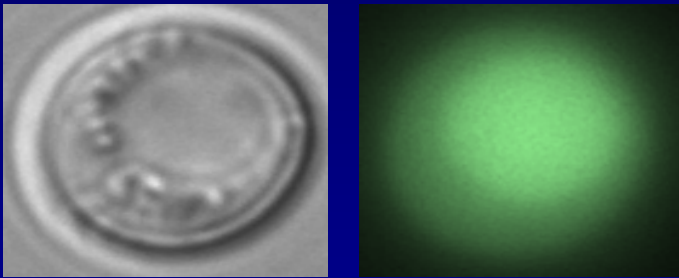
(Bild: Dr. Mengel, Univ.-Kinderklinik Mainz)

Diskrete Klinik

- Abgeschlagenheit
- Unspezifische Knochenbeschwerden
- Oberbauchbeschwerden
- Blutungsneigung
- Knochenkrisen als Kind
- Panzytopenie, mild ausgeprägt



Lysosomale Organellen

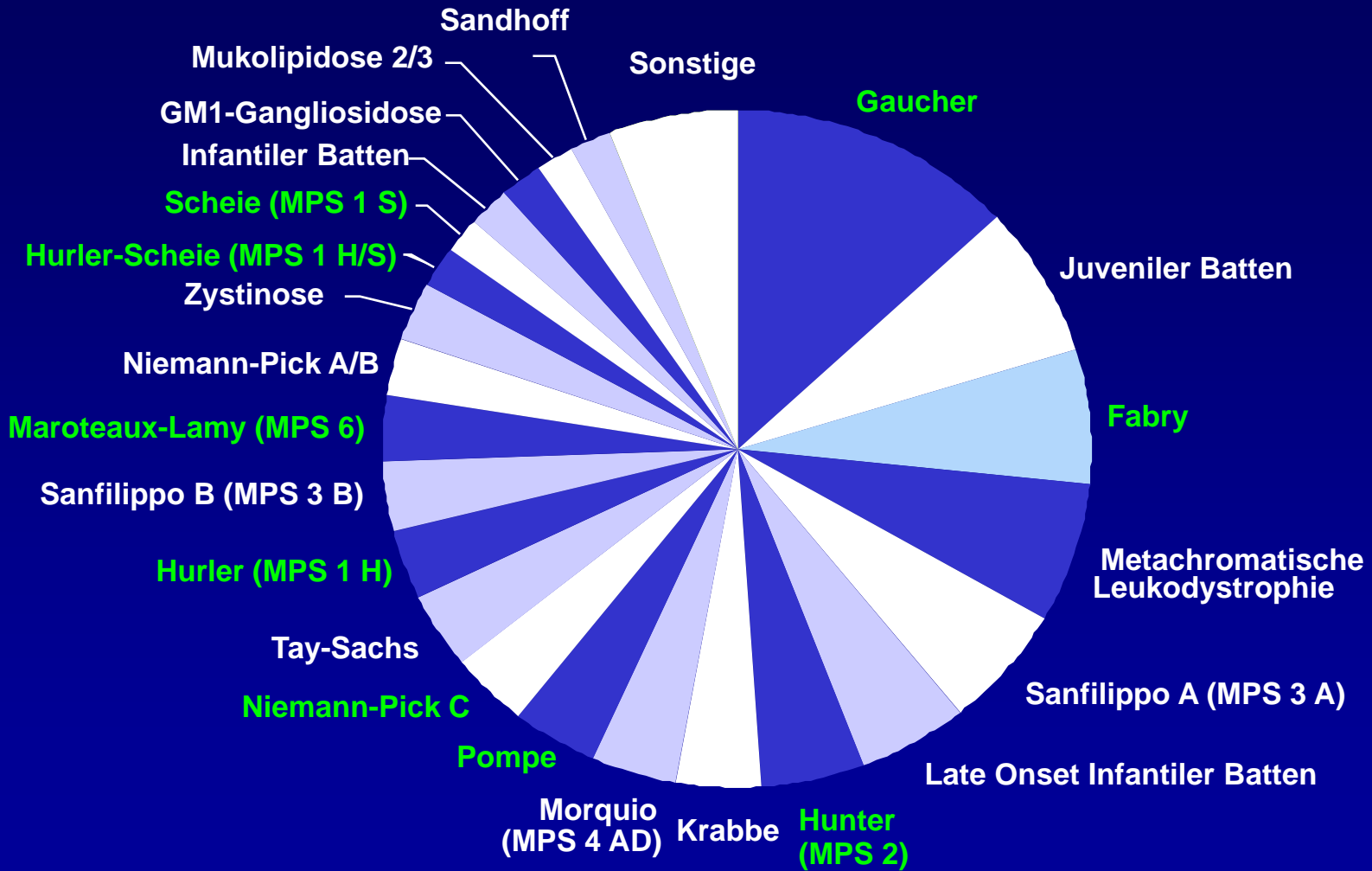


Vakuole in der Hefe

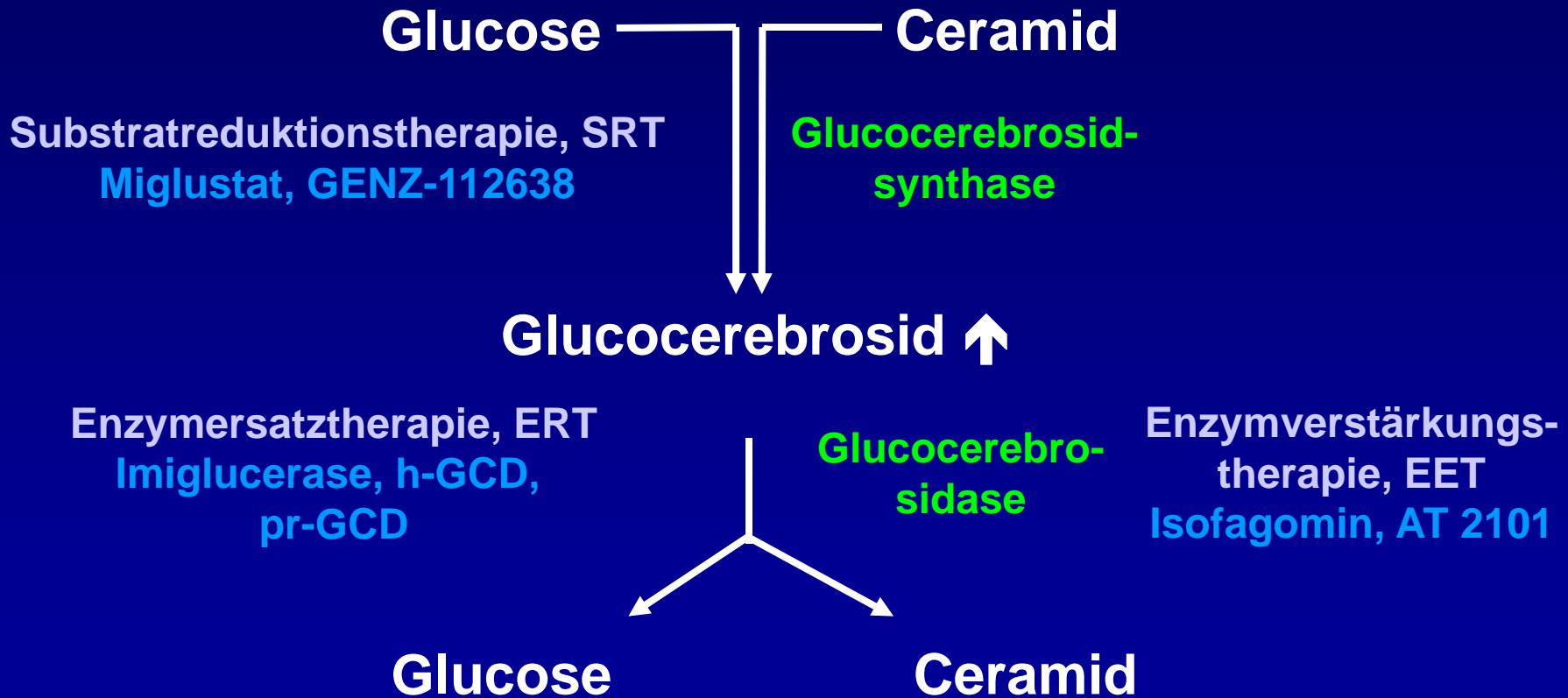


Autophagosom in der Leber

Lysosomale Speichererkrankungen

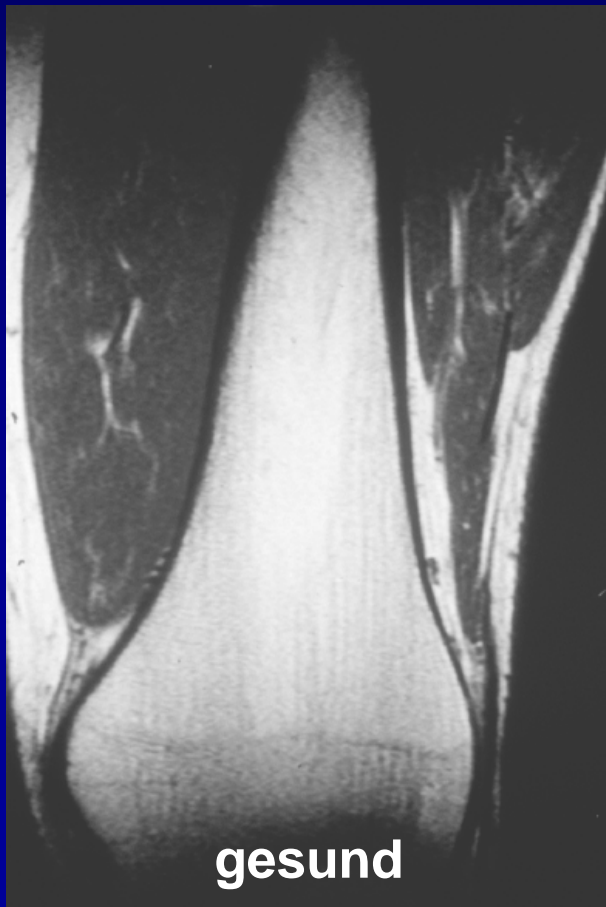


Wirkprinzipien der Medikamente



Knochenbefall bei M. Gaucher

- Knochenmark entwickelt Druck von innen
- Produktion von proinflammatorischen Zytokinen
- Knochenkomplikationen



T1-gewichtetes MR, distaler Oberschenkel

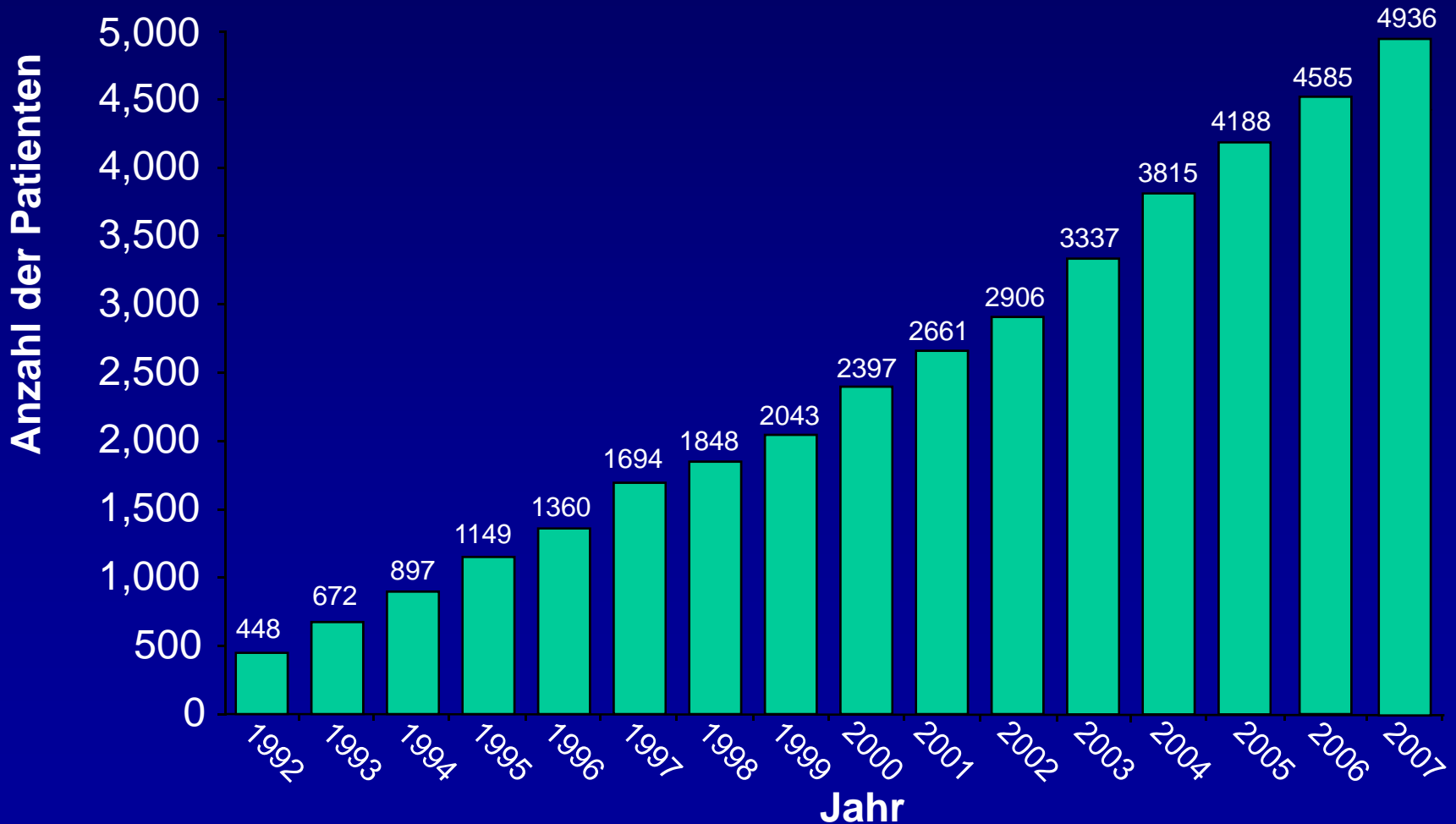
Ziele der Therapie

- Normalisierung des Wachstums bei Kindern
- Vermeiden von Blutungskomplikationen
- Hepatosplenomegalie normalisieren
- Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie korrigieren
- Verbesserung atypischer Komplikationen (Auge, kardial, pulmonale Hypertonie, Gaucherom)
- Normale Beweglichkeit herstellen, keine Bewegungshilfen
- Verhindern der Invalidität
- Schmerzfreiheit
- Verhindern von klinischen Knochenkomplikationen (AVN, Fx)
- Optimalen Zeitpunkt für prothetische orthopäd. Chirurgie
- Normalisierung der Knochendichte bei Osteopenie/-porose

Enzymersatztherapie mit Imiglucerase



Gaucher-Register seit 1991

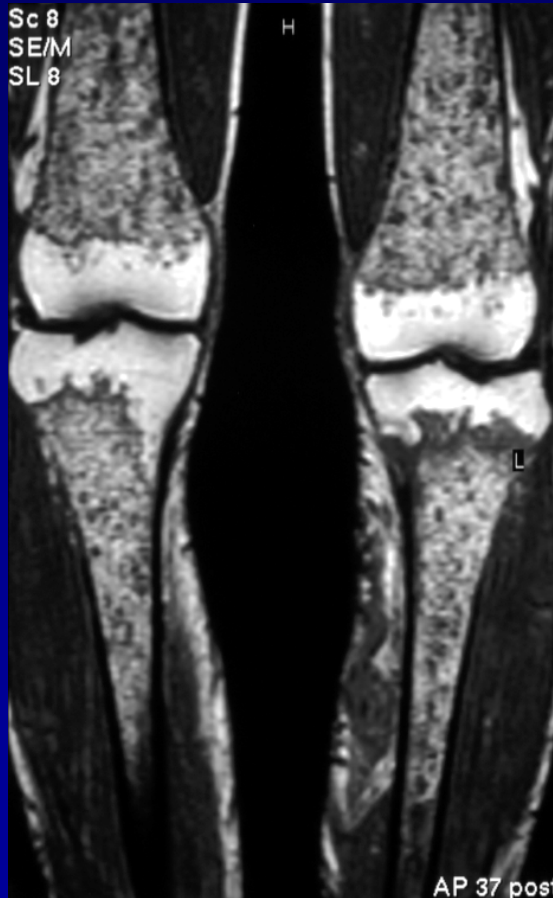


Besserung des Knochenbefalls

Vor
Therapie

Therapie mit 60 U/kg
KG/2 Wochen i.v.

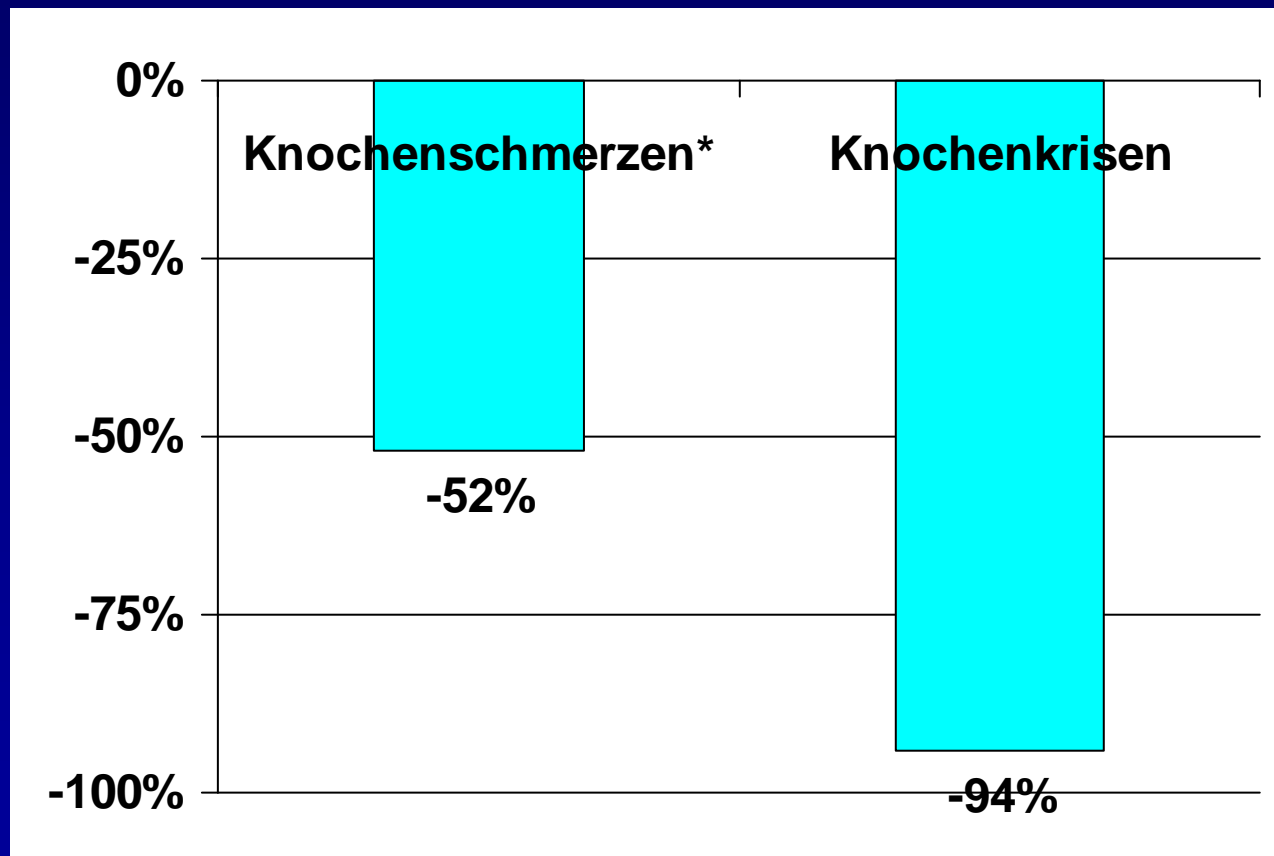
Nach 36
Monaten



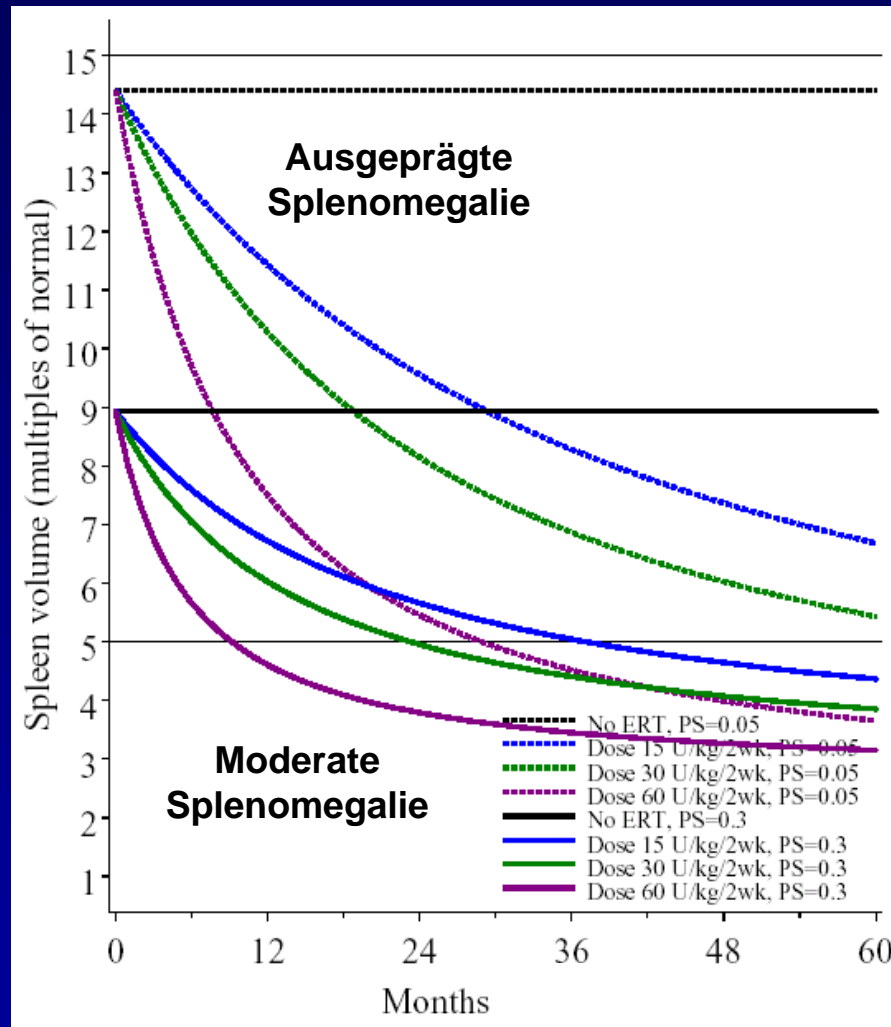
Fortschr Geb Röntgenstr (1998)
Abdominal Imaging (2000)
Skelet Radiol (2000)
Eur Radiol (2000)
Gaucher Clin Persp (2001)
Med Klin (2001)
Skelet Radiol (2001)
Br J Haematol (2001)
Blood Cells Mol Dis (2002)
Gaucher Clin Persp (2004)
Am J Haematol (2004)
Curr Op Med Res (2006)
Blood (2006)
Blood (2007)
Haematologica (2007)
J Inherit Metab Dis (2008)
Am J Hematol (2008)
Genet. Med. (2009)
Blood Cells Mol Dis (2009)
J Inherit Met Dis (2009)



Verbesserung der Knochensymptome 24-monatige Enzyzersatztherapie

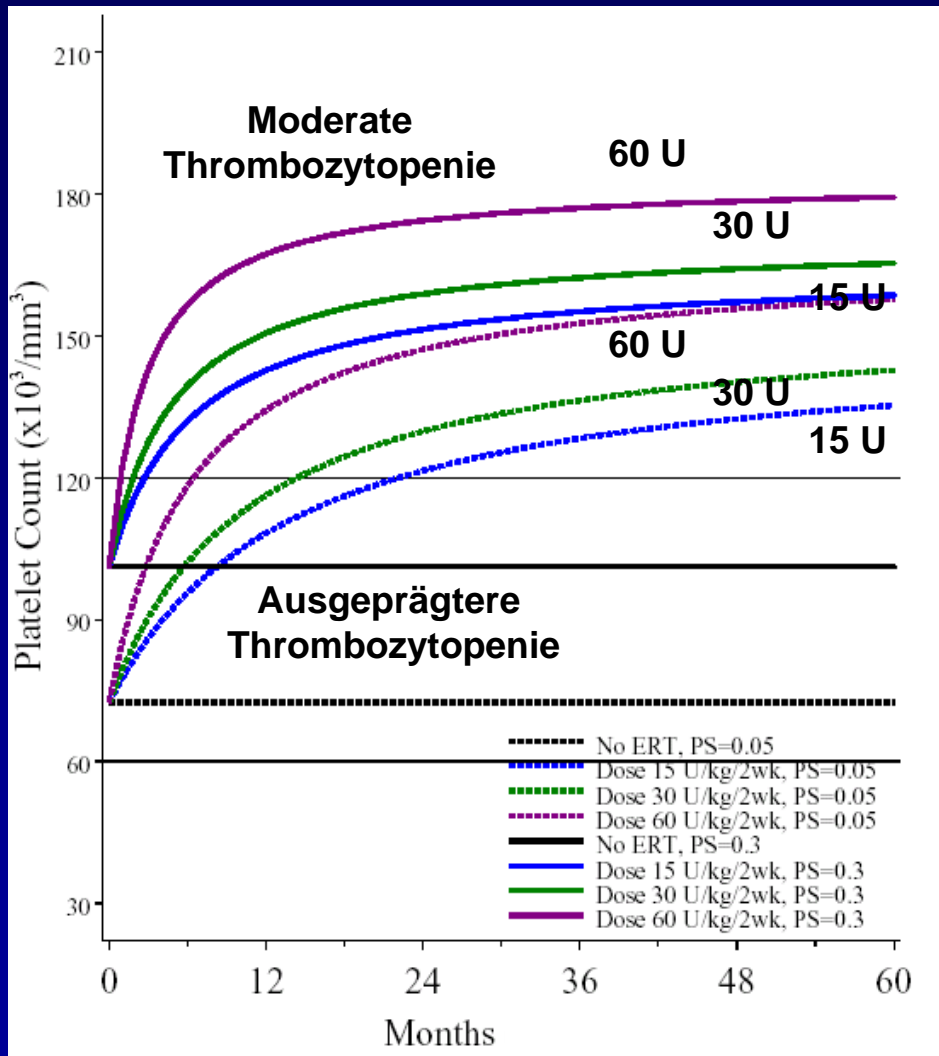


Splenomegalie



Grabowski, Kacena, Hollak, Zhang, Yee, Mistry, Zimran, Charrow, vom Dahl (2009)
Genetics in Medicine 11, 92-100

Thrombozyten

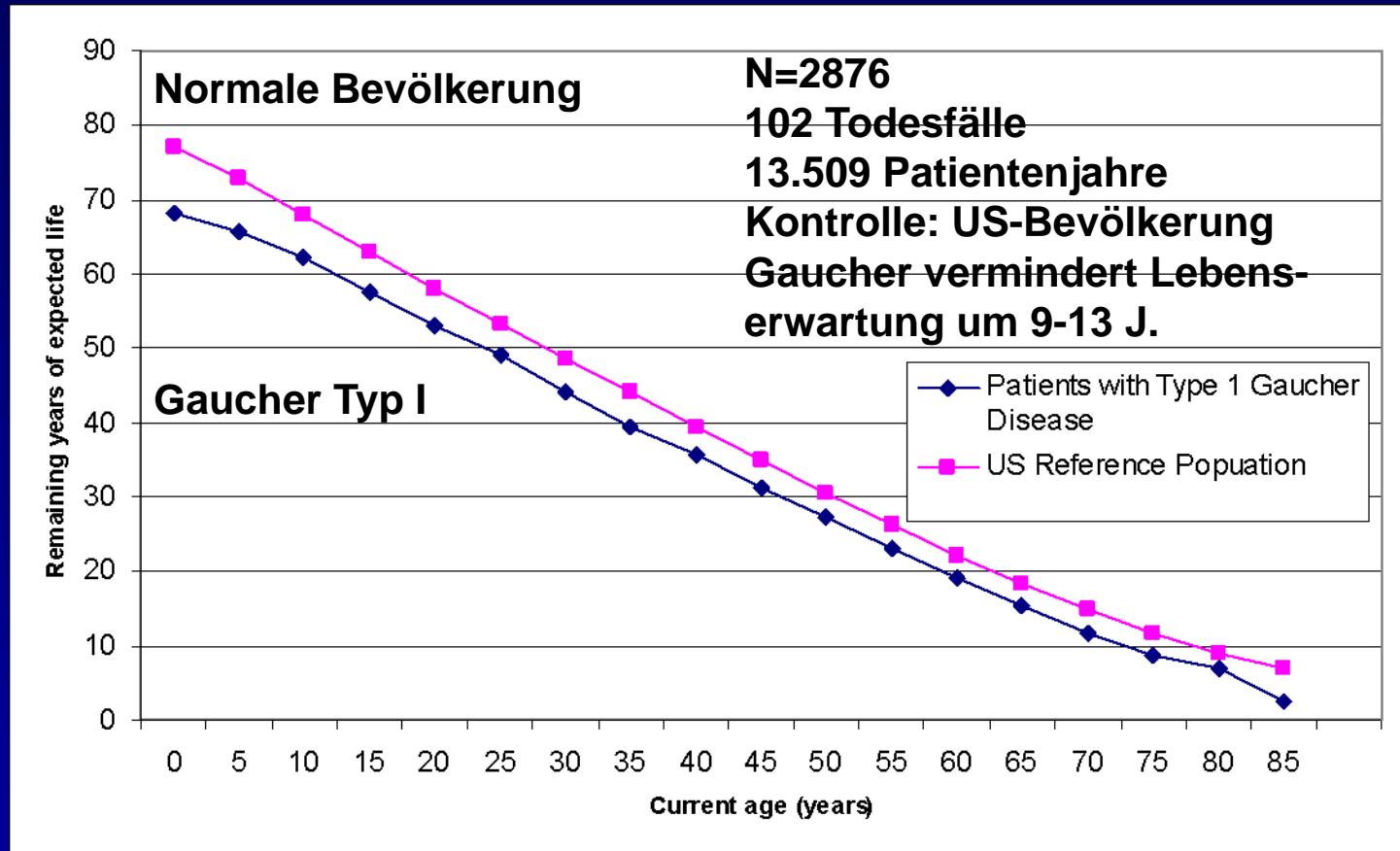


Kontrolle

Number-needed-to-treat (NNT) für 4 Jahre ERT mit Imiglucerase

- **Thrombozytopenie**
 - 75.4 % auf 20.4 %
 - Abs. Risikoreduktion 55 %
 - NNT: 1.8
- **Splenomegalie**
 - 74.3 auf 22.0 %
 - Abs. Risikoreduktion 52.3 %
 - NNT: 1.9
- **Hepatomegalie**
 - 54.5 % auf 9.4 %
 - Abs. Risikoreduktion 45.1 %
 - NNT: 2.2
- **Anämie**
 - 32.5 % auf 8.4 %
 - Abs. Risikoreduktion 24.1 %
 - NNT: 4.1
- **Knochenkrisen**
 - 8.4 % auf 1 %
 - Abs. Risikoreduktion 7.4 %
 - NNT: 13.5
- **Kein Knochenschmerz**
 - 36.6 % auf 29.8 %
 - Abs. Risikoreduktion 6.8 %
 - NNT: 14.7

Lebenserwartung bei M. Gaucher Typ I



Weinreb, Kacena, Yee, Mistry, Pastores, vom Dahl (2008)
Am. J. Hematol. 83, 896-900

Beispiel Australien



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



Herausforderungen

- Pathophysiologische Kenntnis dieser Störungen
- Diagnostizieren dieser Erkrankungen
- Behandeln
- Definieren klarer Ziele, Reversibilität beachten
- Wirtschaftlicher Umgang mit den Ressourcen
- Register als wiss. Instrument

Arbeitsgemeinschaft für Stoffwechselstörungen
in der Inneren Medizin (www.asim-med.de)

Sie verfolgt das Ziel, die Betreuung von erwachsenen Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten sicherzustellen und kontinuierlich zu verbessern

Tagung der Dt. Ges. für Innere Medizin
Samstag, 18. April 2009 (Halle 10/1) 14:30-16:00

Symposium der ASIM

„Standards und neue therapeutische Optionen bei genetisch bedingten Stoffwechselstörungen“

- Porphyrien-Update *M. O. Doss (Marburg)*
- Phenylketonurie bei Erwachsenen *E. Mönch (Berlin)*
- Muskelschwäche bei Erwachsenen, worauf muss der Internist achten ? *P. Young (Münster)*
- Eisenstoffwechselstörungen als Cofaktoren von Lebererkrankungen *A. Erhardt (Düsseldorf)*

