



Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

*Im Jahr 1932 beschrieb der niederländische Pathologe J.C. Pompe ein 7 Monate altes Baby, das ein stark vergrößertes Herz hatte und kurz nach der Einlieferung in ein Krankenhaus verstarb. Das war die erste Erwähnung der Krankheit, die später den Namen Morbus Pompe bekam. Dreißig Jahre später fand ein belgischer Wissenschaftler heraus, dass bei Pompe-Patienten ein Enzym, genannt **Saure Alpha-Glukosidase** oder **Saure Maltase** fehlt. Dieses Enzym kommt normalerweise in einer Zellorganelle vor, dem so genannten **Lysosom**. Wie alle Enzyme, hat auch die Saure Alpha-Glukosidase eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen. Sie dient dazu, Glykogen abzubauen. Das ist eine Zuckerform, die in unseren Muskelzellen gespeichert und dann wieder herausgelöst wird, wenn der Körper Energie benötigt. Ohne dieses Enzym, wird zu viel Glykogen in den Muskelzellen angereichert, was zu einer Schwächung der Muskeln im ganzen Körper führt. Nachdem einmal der Zusammenhang zwischen der Sauren Alpha-Glukosidase und Morbus Pompe*



erkannt worden war, haben Forscher auf der ganzen Welt nach einer Methode gesucht, das fehlende Enzym zu ersetzen. Auch wenn es bis heute noch keine Heilung für M. Pompe gibt, so lassen die Fortschritte in der Enzymersatztherapie und der Gentherapie die Hoffnung auf eine wirksame Behandlung in naher Zukunft steigen. Dieses Kapitel beschreibt die medizinischen Fortschritte, die uns dem Tag näher bringen, an dem jeder Pompe-Patient von einer Behandlung profitieren kann.

F Was ist die Enzymersatztherapie? Wie kann sie Pompe-Patienten helfen?

A Bei der Enzymersatztherapie (ERT – vom Englischen „Enzyme Replacement Therapy“) wird dem Körper eine spezielle Form von Saurer Alpha-Glukosidase zugeführt, die das fehlende Enzym ersetzen soll. Diese spezielle Form, die so genannte rhGAA, wird in gentechnisch

manipulierten Säugetierzellen hergestellt. Das ist ein übliches Verfahren zur Herstellung von qualitativ hochwertigen Enzymen in den Mengen, die für eine Enzymersatztherapie notwendig sind. Die Enzymgabe erfolgt **intravenös** (d.h. sie wird direkt in das Blut injiziert) so dass das Enzym die Muskeln schnell erreicht und das angereicherte Glykogen abbauen kann. Die ERT ist keine Heilung von M. Pompe, aber sie kann das Fortschreiten der



www.worldpompe.org

Mit finanzieller
Unterstützung von



Andere Bezeichnungen für Morbus Pompe

Mangel an saurer Alpha-Glukosidase, Mangel an saurer Maltase (engl.: acid maltase deficiency – AMD), Glykogenspeicherkrankheit, Glykogenose Typ II und lysosomaler Alpha-Glukosidase-Mangel.

Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe (Fortsetzung)

Muskelschwäche verlangsamen und die Muskelfunktion verbessern. ERT ist eine Langzeitbehandlung, die in regelmäßigen Abständen erfolgen muss, zum Beispiel einmal pro Woche oder alle 14 Tage. Die Dosis ist abhängig vom Gewicht des Patienten.

Im Jahr 1999 begannen erste klinische Studien zu Verträglichkeit und Wirksamkeit der ERT bei einer kleinen Gruppe schwerst betroffener Babys, 2 Teenagern und 1 Erwachsenen. Diese Studien zeigten, dass die ERT sehr gut wirken kann, besonders wenn in einem frühen Stadium der Krankheit damit begonnen wird. Bei den Babys mit der infantilen Verlaufsform verbesserte sich während dieser Studien die Herzmuskelfunktion ganz beträchtlich. Bei einigen Patienten verbesserte sich auch die Funktion der Skelettmuskulatur. Einige der Babys begannen sogar selbstständig zu gehen. Es muss jedoch auf jeden Fall erwähnt werden, dass die Muskeln, die bereits stark geschädigt sind, nicht ihre volle Funktion zurück erlangen.

Auch wenn die ERT für M. Pompe bisher noch nicht zugelassen ist, sind mehr als 100 Patienten weltweit auf Therapie, entweder in klinischen Studien oder in so genannten „Expanded Access Programs“ (EAP – erweitertes Zugangsprogramm). Das „Expanded Access Program“ bedeutet für schwer betroffenen Patienten, dass sie bereits vor einer breiten Zulassung mit einer Enzymersatztherapie behandelt werden können. Mehr Informationen zur Teilnahme an klinischen Studien finden Sie unter *Weitere Informationen* auf Seite 5.

F Was ist die Gentherapie? Wie kann sie Pompe-Patienten helfen?

A Ziel der Gentherapie ist es, das fehlerhafte Gen, das für die Herstellung der Sauren Alpha-Glukosidase zuständig ist, zu ersetzen. Dabei bekommt der Körper die genetische Information zugeführt, die er für die Herstellung des Enzyms benötigt. Das könnte eine Heilung der Krankheit bedeuten, aber die Erforschung der Gentherapie befindet sich noch im Anfangsstadium. Eine der größten Herausforderungen ist die Suche nach einer Möglichkeit, das Gen in die Muskelzellen zu transportieren. Forscher hatten einige Erfolge bei Mäusen und Wachteln, wo Versuche gemacht wurden mit verschiedenen Stämmen eines Erkältungsvirus als Vektor (= „Transportmittel“) für den Transport des Gens. Bei beiden Tierarten erreichte das Virus die Leber, wo die Enzymproduktion begann und anschließend das Enzym über den Blutkreislauf in die Muskelzellen gelangte. Innerhalb von Tagen begann das Enzym überschüssiges Glykogen abzubauen und die Muskelfunktion verbesserte sich. Es sind jedoch noch weitere Studien notwendig um die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Gentherapie zu erforschen bevor sie am Menschen getestet werden kann. In *Weitere Informationen* auf Seite 5 erfahren Sie mehr über die Fortschritte bei der Gentherapie.

Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe (Fortsetzung)

F Kommt bei M. Pompe eine Knochenmarkstransplantation als Therapie in Frage?

A Knochenmark ist das weiche Gewebe im Inneren der Knochen, wo neue Stammzellen produziert werden. Normale Stammzellen können neue Zellen herstellen, die das Enzym enthalten, das bei M. Pompe fehlt. Bei einer Knochenmarkstransplantation kann Knochenmark mit Stammzellen, in denen nicht genug Enzym vorhanden ist, ersetzt werden durch normale Stammzellen, die die Saure Alpha-Glukosidase an die Muskeln liefern können. Es wurden Versuche mit Knochenmarkstransplantationen unternommen, die jedoch nicht erfolgreich waren.

F Wie werden neue Behandlungsmethoden entwickelt?

A Die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden beginnt im Labor, wo Forscher ihre Theorien testen. Danach folgen Tierversuche und anschließend, wenn diese erfolgreich verlaufen sind, werden Forschungsstudien am Menschen durchgeführt, die so genannten *klinischen Studien*. Ziel und Zweck dieser Studien ist es, Informationen über Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie zusammenzutragen. Es dauert viele Jahre, bis Studien einer experimentellen Therapie, die nach strengen Protokollen durchgeführt werden, zur Zulassung für den Einsatz beim Menschen führen.

Phasen der klinischen Studie:

Die klinischen Studien durchlaufen 4 Phasen. Das Studienprotokoll legt die Ziele für alle Phasen der Studie fest.

- In der **ersten klinischen Studienphase** wird die experimentelle Behandlung bei einer kleinen Gruppe von Freiwilligen durchgeführt, um die Verträglichkeit und Sicherheit, z.B. in Bezug auf Nebenwirkungen und Dosierung zu prüfen
- In der **zweiten Studienphase** wird die Behandlung bei einer größeren Gruppe von Betroffenen durchgeführt, um die medizinische Wirksamkeit nachzuweisen und mehr über die Verträglichkeit und Sicherheit zu erfahren. Wenn die Ergebnisse der Phase 2 Erfolg versprechend sind, wird die Studie in Phase 3 auf eine größere Zahl an Studienzentren ausgeweitet.
- In einer **dritten Studienphase** für M. Pompe würden 50 oder 60 Patienten teilnehmen, was ein viel genaueres Bild der medizinischen Wirklichkeit geben würde.
- Studien der **vierten Studienphase** werden in der Regel nach Zulassung der Behandlung durchgeführt, um mehr Informationen über Risiken, Nutzen und Wirksamkeit in Verbindung mit anderen Behandlungsmethoden zu erhalten.

Auf der Website www.clinicaltrials.gov erfahren Sie mehr über den Ablauf klinischer Studien.

Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe (Fortsetzung)

F Was sind Risiko und Nutzen bei einer Teilnahme an einer klinischen Studie?

A Bei seltenen Krankheiten wie M. Pompe kann die Teilnahme an einer Forschungsstudie den Zugang zu experimentellen Behandlungen bedeuten, die das Leben verbessern, retten oder verlängern können. Expanded Access Programs (erweiterte Zugangsprogramme) bieten Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die normalerweise nicht an einer klinischen Studie teilnehmen können, die Chance eine ERT zu bekommen. Randomisierte Studien (d.h. bei denen einem Teil der Patienten nach dem Zufallsprinzip ein Placebo zugeordnet wird), die eine größere Patientenzahl einschließen und die teilnehmenden Patienten verschiedenen Gruppen zuordnen um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, könnte für Patienten mit schwächer ausgeprägten Symptomen die Chance bedeuten, zu einem frühen Zeitpunkt, bevor die Muskelfunktion zu sehr beeinträchtigt ist, mit der ERT zu beginnen. Da während einer Studie die Gesundheit sehr gut überwacht wird, bietet eine Studienteilnahme auch die Chance von Pompe-Experten medizinisch betreut zu werden.

Bevor Sie über eine Studienteilnahme entscheiden, müssen Risiko und Nutzen gegeneinander abgewogen werden. Lesen Sie das Studienprotokoll und sprechen Sie mit Ihrem Arzt (oder dem Arzt Ihres Kindes) um abzuklären, ob Sie die Chance haben, an einer Studie teilnehmen zu

können und wie lange es dauern könnten, bis Sie mit einer Behandlung beginnen können. Denken Sie darüber nach, wie sich eine Studienteilnahme auf Ihre Gesundheit, Ihre Familie, Ihre Arbeit und alles, was für Sie sonst noch von Bedeutung ist, auswirken könnte. Fragen Sie auf jeden Fall nach, welche Form von Unterstützung Sie bekommen könnten, wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden (zum Beispiel: ob Ihre Reisekosten teilweise oder ganz übernommen werden). Wenn Sie Fragen zu ERT für Pompe-Patienten haben, setzen Sie sich mit der entsprechenden Abteilung von Genzyme (der Firma, die die Studien sponsert) in Verbindung (siehe *Weitere Informationen* auf Seite 5).

F Wo kann ich etwas über klinische Studien in meiner Nähe erfahren?

A Geben Sie auf der Website www.clinicaltrials.gov (einer Service-Seite der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde) „Pompe“ im Suchfeld ein. Dort erfahren Sie wo auf der Welt derzeit Studien zu M. Pompe stattfinden, die noch Patienten rekrutieren. Unter *Weitere Informationen* erhalten Sie über die International Pompe Association oder andere der unten aufgelisteten Gruppen mehr Information.

Weitere Informationen

Über die unten angegebenen Informationsquellen können Sie sich über Fortschritte in Forschung und Behandlung von M. Pompe auf dem Laufenden halten:

- Die **International Pompe Association (IPA)** veröffentlicht häufig aktualisierte Informationen zu den klinischen Studien für M. Pompe. Besuchen Sie die Website www.worldpompe.org und klicken Sie auf „Latest News“. Dort finden Sie auch Links zu Forschungsberichten über Gentherapie und Enzymersatztherapie (ERT) und Protokolle der IPA-Konferenzen sowie Berichte aus erster Hand von Patienten und Eltern von Patienten, die an klinischen Studien zur ERT teilgenommen haben
- Das Genzyme Medical Information Department kann Ihnen Fragen beantworten, wie man an klinischen Studien zur ERT bei M. Pompe teilnehmen kann.
Rufnummer: +31-35-699-1499 oder E-Mail: eumedinfo@genzyme.com
- Das **Pompe Center** an der **Erasmus Universität** in den Niederlanden bietet auf seiner Website www.pompecenter.nl Informationen zum Fortschritt in Forschung und Behandlung zum besseren Verständnis von M. Pompe. Auf der Website finden Sie auch Links zu anderen Pompe-Gruppen und Forschungszentren für neuromuskuläre Erkrankungen weltweit
- Die Website der „**Pompe Community**“ www.pompe.com (Englisch) gesponsert von der Firma Genzyme bietet Informationen zu ERT und M. Pompe
- Zahlreiche Informationen auf Deutsch finden Sie auch auf der Website der deutschen Niederlassung der Firma Genzyme www.genzyme.de
- Eine weitere Informationsquelle auf Deutsch ist auch die private homepage www.morbus-pompe.de

Diese Broschüre hat zum Ziel, allgemeine Informationen zum genannten Thema zur Verfügung zu stellen. Die Veröffentlichung ist ein Service der International Pompe Association, und es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die International Pompe Association keinesfalls medizinische oder andere professionelle Dienstleistungen erbringt. Die Medizin ist eine Wissenschaft, die ständigen Veränderungen unterworfen ist. Bedingt durch Fehler und Änderungen in der Behandlung kann keine Gewähr für die vollständige Exaktheit einer solch komplexen Materie übernommen werden. Es ist unabdingbar, diese Informationen von anderen Quellen, insbesondere dem betreuenden Arzt absichern zu lassen.