Morbus Gaucher und ASMD

Hepatosplenomegalie: an seltene Erkrankungen denken

Morbus (M.) Gaucher und ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency, M. Niemann-Pick Typ A und B) sind seltene, phänotypisch sehr ähnliche lysosomale Speicherkrankheiten, die autosomal rezessiv vererbt werden und sich in der Kindheit oder im Erwachsenenalter manifestieren [1–3]. Bei beiden Erkrankungen führen Enzymdefekte zur Akkumulation zellulärer Makromoleküle bzw. Metabolite in den Lysosomen und in der Folge zu oft schweren, potentiell lebensbedrohlichen Organschäden [1, 2]. Für die Behandlung des M. Gaucher und seit 2022 auch der ASMD stehen Enzymersatztherapien (EET) zur Verfügung, mit denen sich Symptomatik und Progression reduzieren lassen [4–7]. Die große Herausforderung besteht in einer frühen Diagnose, die den Betroffenen einen möglicherweise langen Leidensweg erspart [8].

In der pädiatrischen Praxis stellen sich nicht selten Kinder mit Symptomen vor, die sich schwer einem spezifischen Krankheitsbild zuordnen lassen. Zu diesen Symptomen zählt die Hepatosplenomegalie, die u. a. bei malignen hämatologischen Erkrankungen, akuten und chronischen Infektionen oder Lebererkrankungen als Leitsymptom im Vordergrund steht [9]. Unbedingt sollte bei Hepatosplenomegalie auch an seltene Erkrankungen gedacht werden – wie die lysosomalen Speicherkrankheiten M. Gaucher und ASMD, die sich im klinischen Phänotyp kaum unterscheiden und daher leicht verwechselt werden können [3, 9]. Auf dem diesjährigen Gaucher Leadership Forum richteten Expertinnen und Experten den Blick auf die Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede von M. Gaucher und ASMD, die Differenzialdiagnose und die Behandlungsmöglichkeiten sowie den Einfluss der Erkrankungen bzw. Therapien auf das Leben der Betroffenen.

Enzymdefekte verursachen Gewebeschäden

M. Gaucher ist mit einer Prävalenz von 1:40.000–100.000 die häufigste lysosomale Speicherkrankheit [1]. Ursache ist ein Mangel an funktionsfähiger β-Glukozerebrosidase [1]. Der Enzymdefekt führt zur Ausbildung der charakteristischen, mit Glukozerebrosiden beladenen Makrophagen (Gaucher-Zellen), die in multiplen Organen, insbesondere in Milz, Knochenmark, lymphatischem System und Leber, seltener in der Lunge, akkumulieren und klinische Manifestationen hervorrufen [1].

Die ASMD-Prävalenz liegt bei ca. 0,4–0,6/100.000 [10]. Bei dieser Erkrankung liegt aufgrund von Mutationen des Sphingomyelin-Phosphodiesterase-1-Gens (*SMPD1*) ein Mangel an saurer Sphingomyelinase vor [2]. Deren Funktion ist die Hydrolyse von Sphingomyelin, einem häufigen Bestandteil von Zellmembranen [2]. Die Anreicherung von Sphingomyelin in Zellen des Makrophagen-Monozyten-Systems bzw. Hepatozyten führt zu Gewebeschädigung vor allem in Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten und Lunge [2].

Feine Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild

Beide Erkrankungen können sich in einem weiten Spektrum klinischer Erscheinungsbilder und Schweregrade präsentieren – von leichten, langsam progredienten, oft erst im Erwachsenenalter diagnostizierten Varianten bis hin zu rasch progredienten neuroviszeralen Erkrankungen, die bereits in der frühen Kindheit zum Tod führen können [1–3].

Die Klassifikationen von M. Gaucher und ASMD differenzieren zwischen jeweils drei Erkrankungstypen, die sich je nach neurologischer Beteiligung im Verlauf unterscheiden, aber insbesondere bei M. Gaucher nicht immer ganz eindeutig voneinander abgrenzbar sind (**Tabellen 1, 2**) [1–3]. Leitsymptom ist die Hepatosplenomegalie, wobei die Splenomegalie bei M. Gaucher im Vergleich zur Hepatomegalie meistens stärker ausgeprägt ist [1]. Beide Speicherkrankheiten präsentieren sich häufig mit hämatologischen (wie Thrombozytopenie, hohe Blutungsneigung, Anämie, Leukopenie) und skelettalen Manifestationen (wie Knochen- und Gelenkschmerzen, pathologische Frakturen) und können Wachstums- bzw. Entwicklungsstörungen verursachen [1–3]. Bei beiden Erkrankungen besteht ein erhöhtes Parkinson-Risiko [1–3].

Im Vergleich zum M. Gaucher ist die ASMD wesentlich häufiger mit interstitieller Lungenerkrankung, Atemwegsinfektionen und einer fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert [1–3]. Bei ASMD Typ B sind Lungenerkrankungen die führende Todesursache [2]. Außerdem finden sich bei ASMD häufiger kar-

Tabelle 1 Klassifikation und Verlauf des M. Gaucher

Typ 1	Der mit ca. 94 % weitaus häufigste Erkrankungstyp geht hauptsächlich mit viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen einher [1]. Der Beginn ist in jedem Alter möglich [1].
Typ 2	Die akut neuronopathische Form (ca. 1 %) setzt im Allgemeinen im frühen Säuglingsalter (2.–3. Monat) mit viszeralen Manifestationen und neurologischen Symptomen ein; nach rascher Progression der neurologischen Erkrankung sterben die meisten Kinder innerhalb von zwei Jahren [1].
Typ 3	Der chronisch-neuronopathische Typ (ca. 5 %) manifestiert sich in der Regel mit neurologischen Manifestationen in der Kindheit und verläuft langsam progredient [1]. Die Lebenserwartung kann 50–60 Jahre betragen [10].

Impressum

Gaucher Leadership Forum
Amsterdam, Niederlande,
28.–29. April 2023

Berichterstattung:
Dr. Günther Springer, Darmstadt

Redaktion:
Andrea Krahnert

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report aus der Industrie in „Monatsschrift Kinderheilkunde", Band 171, Heft 8, August 2023

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt a. M.

Die Herausgeberinnen und Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pugge

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Springer Medizin

diale bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen sowie ein atherogenes Lipidprofil [1–3]. Leberfibrose und -zirrhose gehören bei ASMD Typ B zu den Hauptmanifestationen, Leberversagen zu den führenden Todesursachen [2, 3].

Diagnose oft um Jahre verzögert

M. Gaucher und ASMD manifestieren sich überwiegend bereits im Kindesalter [1–3]. Meistens muss daher die Erstdiagnose in der pädiatrischen Praxis gestellt oder das Kind zu weiteren Untersuchungen z. B. in die Hämatoonkologie überwiesen werden. Letztlich sind die diagnostischen Bemühungen erfolgreich: Beispielsweise werden ca. zwei Drittel aller Gaucher-Patientinnen und -Patienten bis zum Alter von 20 Jahren diagnostiziert [11].

Die wahrscheinlich größte Hürde bei der Diagnose besteht darin, an die Möglichkeit einer lysosomalen Speicherkrankheit zu denken. Der Nachweis an sich ist unkompliziert: Mittels Trockenbluttest lässt sich ein Verdacht auf M. Gaucher bzw. ASMD erhärten [1, 12].

Die Risiken einer verzögerten Diagnose können umso schwerer wiegen, da für M. Gaucher und ASMD kausale Therapien zur Verfügung stehen: Enzymersatztherapien (EET), die Krankheitsfolgen verhindern, den Verlauf modifizieren können und für den Einsatz bei Kindern und Erwachsenen zugelassen sind [4–8].

EET bei M. Gaucher

M. Gaucher war die erste Erkrankung, für die eine EET (aus Plazenta gewonnene Glukozerebrosidase) entwickelt wurde [13]. Heute können die Erkrankten mit rekombinanter Glukozerebrosidase (Imiglucerase, Cerezyme®) behandelt werden [4, 5]. Die Infusionsbehandlung mit Imiglucerase ist für Menschen mit nicht neuronopathischem M. Gaucher (Typ 1) bzw. dem chronisch neuronopathischen Typ 3 mit signifikanten nicht neurologischen Manifestationen angezeigt [5].

Imiglucerase führte in einer Registerstudie mit 757 Behandelten mit M. Gaucher Typ 1 im Verlauf von zehn Jahren zu einer signifikanten und anhaltenden Steigerung der Hämoglobin-Spiegel und der Thrombozytenzahl bzw. einer Reduktion der Milz- und Lebergröße sowie der Häufigkeit von Knochenkrisen (jeweils $p<0{,}05$) [4]. Eine weitere Registerstudie bestätigte die Langzeitwirksamkeit von Imiglucerase bei 253 Kindern bzw. Jugendlichen mit M. Gaucher Typ 3 [14].

Sobald Jugendliche mit M. Gaucher Typ 1 das Alter von 18 Jahren erreicht haben, können sie auf eine orale Substratreduktionstherapie mit Eliglustat (Cerdelga®) wechseln [15]. Dabei handelt es sich um einen spezifischen Inhibitor der Glukozerebrosid-Synthase, deren therapeutischer Effekt in einer reduzierten Bildung neuer Glukozerebroside besteht [16].

Tabelle 2 Klassifikation und Verlauf bei ASMD

Typ A	Als schwerste Erkrankungsform manifestiert sich die infantile neuroviszerale ASMD im Säuglingsalter mit neurologischen, viszeralen und respiratorischen Symptomen. Die Kinder zeigen eine ausgeprägte Neurodegeneration mit psychomotorischer Verschlechterung und sterben in der Regel bis zum 3. Lebensjahr.
Typ A/B	Die intermediäre Form (chronisch-neuroviszerale ASMD) beginnt ebenfalls in der Kindheit, jedoch später als Typ A, und manifestiert sich mit Organ- und ZNS-Beteiligung sowie Entwicklungsverzögerung in einem breiten Spektrum von Schweregraden. Erkrankte Kinder können das Erwachsenenalter erreichen.
Typ B	Die chronische viszerale ASMD kann in jedem Alter auftreten und multiple Organe erfassen. Sie präsentiert sich phänotypisch hochvariabel, zeigt jedoch keine oder eine geringe neurologische Beteiligung. Die Progression verläuft langsamer als bei den Typen A bzw. A/B. Die Lebenserwartung kann stark variieren. Lungenerkrankungen sind die häufigste Todesursache.

modifziert nach [2]

EET bei ASMD

Seit der Zulassung 2022 steht auch Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD (Typ A/B oder Typ B ohne zentralnervöse Beteiligung) eine EET mit rekombinanter, humaner saurer Sphingomyelinase (Olipudase alfa, Xenpozyme®) zur Verfügung [7].

Die Zulassung von Olipudase alfa beruht auf der ASCEND- bzw. der ASCEND-Peds Studie [6, 17, 18]. In der Phase-III-Studie ASCEND wurden 36 Erwachsene mit ASMD randomisiert und 52 Wochen lang alle zwei Wochen i. v. mit Olipudase alfa oder Placebo behandelt. Die EET verbesserte die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid signifikant stärker im Vergleich zum Ausgangswert als Placebo (+22 % versus +3 %; $p=0{,}0004$) [6]. Zudem war Olipudase alfa mit einer stärkeren Reduktion des Milzvolumens (um 39 % versus einer Zunahme um 0,5 %; $p<0{,}0001$) und des Lebervolumens (um 28 % versus 1,5 %; $p<0{,}0001$) assoziiert [6].

20 Kinder mit ASMD und Wachstumsdefizit (ohne akute oder rasch progrediente neurologische Störungen) im Alter von 1–17 Jahren erzielten in der Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds im Verlauf einer zweijährigen Behandlung mit Olipudase alfa eine signifikante Reduktion der Spleno- bzw. Hepatomegalie um 61 % bzw. 49 % ($p<0{,}0001$) [18]. Die durchschnittliche Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid verbesserte sich um 46,6 % ($p<0{,}0001$) [18]. Dabei war die Behandlung gut verträglich. 99 % der Nebenwirkungen waren leicht oder moderat [18]. Die durchschnittlichen Z-Scores für Körpergröße verbesserten sich in allen Altersgruppen signifikant ($p<0{,}0001$) [18].

Katalysatoren des Fortschritts

Die medizinische Versorgung von Patientinnen und Patienten mit M. Gaucher oder ASMD hat noch viel Verbesserungspotenzial. Dennoch wurde bereits viel erreicht, wie Mitglieder von Patientenorganisationen auf dem diesjährigen Gaucher Leadership Forum betonten. Die Einführung der EET in die M.-Gaucher-Behandlung vor über 20 Jahren habe zu einer intensivierten Fortbildung und Zusammenarbeit zwischen (Fach-)Arztpraxen, pharmazeutischen Herstellern sowie den Betroffenen geführt und damit eine günstige Entwicklung eingeleitet. So sei es gelungen, die Diagnose zu beschleunigen und den Zugang zur Therapie zu verbessern. Einen großen Anteil haben nach Einschätzung der Mitglieder der Patientenorganisationen zudem Patientenregister, die wesentlich zum Verständnis der Gaucher-Erkrankung und der Bedürfnisse der Erkrankten und ihrer Angehörigen beigetragen haben. Nach der Einführung von Olipudase alfa zeichnet sich nun (z. B. mit dem bereits begonnenen Aufbau von Patientenregistern) für das Management der ASMD eine vergleichbar günstige Entwicklung ab.

Literatur

1. Niederau C et al., Thieme-Refresher Innere Medizin 2021, 1–16
2. McGovern MM et al., Orphanet J Rare Dis 2017, 12:41
3. Cappellini MD et al., Eur J Intern Med 2023, 108:81–84
4. Weinreb NJ et al., J Inherit Metab Dis 2013, 36:543–553
5. Fachinformation Cerezyme®, aktueller Stand
6. Wasserstein M et al., Genet Med 2022, 24:1425–1436
7. Fachinformation Xenpozyme®, aktueller Stand
8. Mistry PK et al., Am J Hematol 2007, 82:697–701
9. Vom Dahl S, Mengel E, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010, 24:619–628
10. Baris HN et al., Pediatr Endocrinol Rev 2014, 12:72–81
11. Charrow J et al., Arch Intern Med 2000, 160:2835–2843
12. Oliva P et al., Mol Genet Metab 2023, 139:107563
13. Mistry PK et al., Orphanet J Rare Dis. 2022, 17:362
14. El-Beshlawy A et al., Mol Genet Metab 2017, 120:47–56
15. Fachinformation Cerdelga®, aktueller Stand
16. Mistry PK et al., Am J Hematol. 2021, 96:1156–1165
17. Diaz GA et al., Genet Med 2021, 23:1425–1436
18. Diaz GA et al., Orphanet J Rare Dis 2022, 17:437

MAT-DE-2303762-V1.0-08/2023-347685