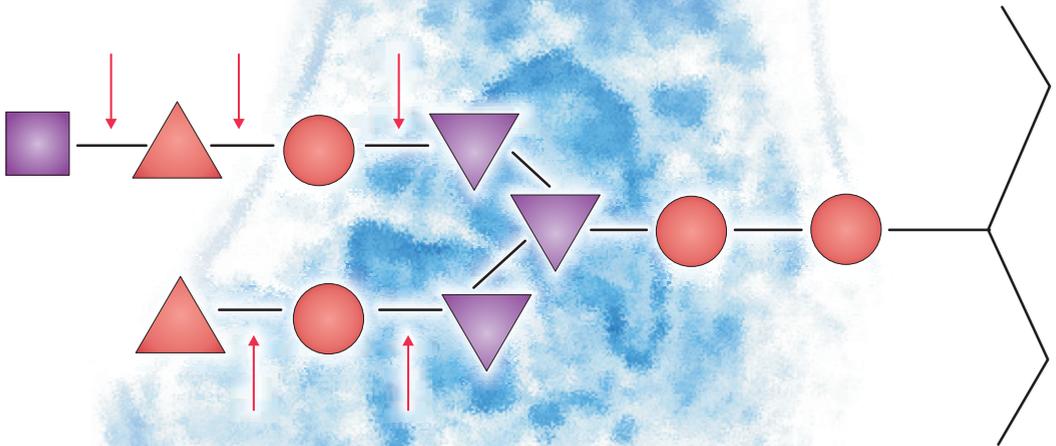


Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher

2. Auflage

Prof. Dr. Claus Niederau

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Michael Beck
Prof. Dr. Stephan vom Dahl
Dr. Eugen Mengel
Prof. Dr. Ludger Wilhelm Poll



Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Niederau, Claus:

Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher/Claus Niederau.-

2. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2012, ISBN 978-3-8374-6166-4

© 2002, 2012 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die Gaucher-Erkrankung müsste nach epidemiologischen Daten in Deutschland etwa 2.000 Personen betreffen. Diagnostiziert sind aber nur etwa 300 Patienten, so dass es eine große Dunkelziffer nicht erkannter Fälle gibt. Die Krankheitsgeschichte vieler Gaucher-Patienten zeigt eine lange Odyssee vom Beginn der Beschwerden bis zur korrekten Diagnose. Fast alle Patienten mit der chronischen nicht-neuropathischen Form der Gaucher-Erkrankung erreichen das Erwachsenenalter oder werden erst dann diagnostiziert, so dass diese Erkrankung nicht nur den Kinderarzt sondern auch den Allgemeinarzt und Internisten betrifft; erwachsene Patienten werden wegen der vielfältigen Organmanifestationen auch beim Orthopäden, Rheumatologen, Hämatologen oder Gastroenterologen vorgestellt.

Die genetisch-bedingten Stoffwechselerkrankungen, wie der Morbus Gaucher, sind in der Bevölkerung relativ selten. Die meisten dieser Krankheitsbilder einschließlich der lysosomalen Speicherkrankheiten betreffen viele Organsysteme und können deshalb auch zu vielen Fehldiagnosen Anlass geben. Häufig lenkt erst das Zusammenkommen mehrerer Organmanifestationen, wie z.B. Hepatosplenomegalie, Panzytopenie und Knochenerkrankung den Verdacht in Richtung einer Multisystemerkrankung. Ist der Verdacht auf eine Stoffwechsel- oder Speichererkrankung erst einmal aufgekommen, ist die weitere Diagnose eigentlich relativ einfach und erfordert heute nur noch eine spezielle Labordiagnostik, nämlich die Messung der Glukozerebrosidase in peripheren Leukozyten. Leider wird die Diagnose nach wie vor sehr viel häufiger bei Punktionen von Leber und Knochenmark gestellt, die zur Abklärung unerklärter Symptome und Befunde durchgeführt werden und bei denen dann Gaucher-verdächtige Speicherzellen auffallen.

Therapeutisch hat es für die Gaucher-Patienten in den letzten 20 Jahren große Fortschritte gegeben. Seit 1991 ist eine wirksame und nebenwirkungsarme Enzymersatztherapie zugelassen, die die Standardbehandlung für die nicht-neuropathischen Komplikationen ist. Inzwischen wurde das zunächst aus menschlicher Plazenta gewonnene Enzym Alglucerase durch das gentechnisch hergestellte Enzym Imiglucerase ersetzt). Seit dem Jahr 2010 ist mit der Velaglucerase neben der Imiglucerase eine weitere gentechnisch hergestellte Glukozerebrosidase zugelassen. Velaglucerase ist durch Genaktivierungstechnik in einer menschlichen Zelllinie gewonnene Glukozerebrosidase. Das ebenfalls gentechnisch aus Pflanzenzellen hergestellte Produkt Taliglucerase ist hingegen bisher nicht zugelassen.

Ein anderer Therapieansatz geht von der Überlegung aus, die Synthese der Speichersubstanz durch Substratinhibitoren zu hemmen. Mit dem Miglustat wurde 2002 der erste Substratinhibitor zugelassen. In der Entwicklung befindet sich mit dem Eliglustat ein weiterer Substratinhibitor.

Die Enzymersatztherapie ist bis heute die Standardtherapie für die nicht-neuropathischen Formen und Komplikationen des Morbus Gaucher; diese Behandlung hat keine wesentlichen Nebenwirkungen und ermöglicht frühzeitig diagnostizierten Patienten ein normales Leben. Dieses Buch soll deshalb dazu beitragen, dass möglichst viele Patienten mit einer Gaucher-Krankheit rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt werden.

Gerade aufgrund der vielen unerkannten Fälle und der erfolgreichen Therapie ist es uns ein besonderes Anliegen, über die Gaucher-Erkrankung aufzuklären, um so die Diagnostik zu verbessern und eine frühzeitige Therapie zu ermöglichen.

Wir danken dem UNI-MED Verlag, der uns in diesem Anliegen mit seinem bewährten Konzept unterstützt hat.

Autoren

Prof. Dr. Michael Beck
Universitätsmedizin Mainz
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Arbeitsgemeinschaft lysosomale Speicherkrankheiten ("Villa Metabolica")
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Kap. 2.2.-2.4., 3.5., 4.2., 4.4. und 4.7.

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl
St. Franziskus-Hospital Köln
Klinik für Innere Medizin/Gastroenterologie
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln
Schönsteinstraße 63
50825 Köln

Kap. 3.1.-3.4., 3.5., 3.7., 4.8., 5.

Dr. Eugen Mengel
Universitäts-Kinderklinik Mainz
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Kap. 2.2., 2.3., 3.5., 4.1.4. und 4.1.5.

Prof. Dr. Claus Niederau
Innere Abteilung
St. Josef-Hospital
Mühlheimer Str. 83
46045 Oberhausen

Kap. 1., 2.1., 2.5., 2.6., 3.5., 4.1.1.-4.1.3., 4.1.6.-4.1.9., 4.3., 4.5., 4.6. und 6.

Prof. Dr. Ludger Wilhelm Poll
Radiologie
Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Duisburg GmbH
Großenbaumer Allee 250
47249 Duisburg

Kap. 3.6.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	10
2.	Klinische Aspekte	14
2.1.	Klinik und Klassifikation	14
2.1.1.	Nicht-neuropathische Verlaufsform des M. Gaucher	14
2.1.2.	Neuropathische Verlaufsformen des M. Gaucher	15
2.1.3.	Neurologische Symptome und Befunde bei Patienten mit Typ-I-Gaucher-Erkrankung	16
2.2.	Definition und Historie	18
2.3.	Ätiologie und Pathogenese	20
2.4.	Epidemiologie	22
2.5.	Natürlicher Verlauf und Prognose	23
2.6.	Schweregradeinteilung	26
3.	Diagnostik	30
3.1.	Allgemeine Symptome	30
3.2.	Anamnese und klinischer Befund	31
3.3.	Labor	33
3.4.	Diagnosesicherung	34
3.5.	Enzymaktivitätsmessung und Molekulargenetische Diagnostik	38
3.6.	Die Knochenerkrankung beim Morbus Gaucher	40
3.6.1.	Einleitung	40
3.6.2.	Pathophysiologie und klinische Komplikationen der Knochenerkrankung	40
3.6.3.	Beurteilung und Überwachung der Skelettpathologie	48
3.6.4.	Therapie der Skelettpathologie	52
3.6.5.	Schlussfolgerungen	55
3.7.	Apparative Diagnostik	57
4.	Therapie	60
4.1.	Enzyersatztherapie	60
4.1.1.	Historische Aspekte	60
4.1.2.	Nicht-neuropathischer Verlauf (vormals Typ I)	62
4.1.3.	Enzyersatztherapie bei der akuten neuropathischen Verlaufsform des Morbus Gaucher	68
4.1.4.	Chronisch neuropathischer Verlauf (vormals Typ 3)	68
4.1.5.	Spezielle Aspekte bei Kindern	70
4.1.6.	Dosisfindung	72
4.1.7.	Therapiemonitoring	76
4.1.8.	Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie	79
4.1.9.	Enzyersatztherapie und Schwangerschaft	80
4.2.	Therapie des Morbus Gaucher durch Substratreduktion	81
4.3.	Vergleich der Wirkung von Enzyersatztherapie (Cerezyme®) und Substrathemmung (Miglustat)	83
4.4.	Taliglucerase	85

4.5.	Velaglucerase.....	86
4.6.	Eliglustat: Ein neuer Substratinhibitor.....	91
4.7.	Gentherapie.....	93
4.8.	Ergänzende und begleitende Therapien sowie therapeutische Alternativen.....	95
5.	Gaucher-Register	100
6.	Patienten-Selbsthilfe-Gruppe – "Gaucher Gesellschaft Deutschland"	106
	Index	108

Einleitung

1. Einleitung

Der Morbus Gaucher ist eine lysosomale Speicherkrankheit, bei der eine genetisch bedingte Störung im Glukozerebrosid-Abbau vorliegt. Verursacht wird die Erkrankung durch einen Mangel des Enzyms Glukozerebrosidase. Die erste Beschreibung dieser Lipidspeicherkrankheit geht auf einen Fallbericht von Philippe Charles Ernest Gaucher zurück (1). Brill publizierte erstmals den Begriff "Gaucher-Krankheit"; er erkannte auch erstmals den autosomal-rezessiven Erbgang (2). Die neuropathischen Verlaufsformen bei Kindern wurden erst später beschrieben. Es dauerte viele Jahrzehnte, bis Brady und Mitarbeitern der Nachweis gelang, dass der Krankheit eine Verminderung des Enzyms Glukozerebrosidase zugrunde liegt (3). So konnte die Krankheit dann auch biochemisch verlässlich diagnostiziert werden. Die Messung einer erniedrigten Aktivität der Glukozerebrosidase in Leukozyten ist bis heute der diagnostische Gold-Standard. Später wurde das entsprechende Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 1 lokalisiert (4). Das Enzym Glukozerebrosidase wurde schon 1977 aus menschlicher Plazenta isoliert. Erst später erkannte man aber, dass für die wirksame Aufnahme des Enzyms in Makrophagen ist eine biochemische Modifikation (Freilegung von Mannosezuckerseitenketten) erforderlich ist. Erst das modifizierte Enzym erwies sich auch in klinischen Studien als wirksam und wurde als erstes Medikament für die Behandlung einer lysosomalen Speicherkrankheit zugelassen (5). Inzwischen wurde das zunächst aus menschlicher Plazenta gewonnene Enzym Alglucerase durch das gentechnisch hergestellte Enzym Imiglucerase ersetzt (6). Seit dem Jahr 2010 ist mit der Velaglucerase (VPRIV) neben der Imiglucerase (Cerezyme) eine weitere gentechnisch hergestellte Glukozerebrosidase in den USA und in Europa zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen (7). Velaglucerase ist durch Genaktivierungstechnik in einer menschlichen Zelllinie gewonnene Glukozerebrosidase.

Das ebenfalls gentechnisch aus Pflanzenzellen hergestellte Produkt Taliglucerase (Ulypso) ist hingegen bisher nicht zugelassen worden (8).

Ein anderer Therapieansatz geht von der Überlegung aus, die Synthese der Speichersubstanz durch Substratinhibitoren zu hemmen. Cox et al. zeigten

erstmals, dass der orale Substratinhibitor N-Butyl-Deoxynojirimycin (Miglustat) eine klinische Wirkung hat (9). Miglustat (Zavesca) wurde 2002 zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Gaucher-Formen (Typ I) bei Erwachsenen zugelassen, sofern bei ihnen keine Enzymersatztherapie durchgeführt werden kann. In der Entwicklung befindet sich mit dem Eliglustat ein weiterer Substratinhibitor, der in einer Phase-II-Studie eine gute Wirkung und wenig Nebenwirkungen hatte (10).

Die Enzymersatztherapie ist bis heute die Standardtherapie für die nicht-neuropathischen Formen und Komplikationen des Morbus Gaucher; diese Behandlung hat keine wesentlichen Nebenwirkungen und ermöglicht frühzeitig diagnostizierten Patienten ein normales Leben. Dieses Buch soll deshalb dazu beitragen, dass möglichst viele Patienten mit einer Gaucher-Krankheit rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt werden.

Literatur

1. Gaucher P. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie (doctoral thesis). 1882: Paris.
2. Brill NF, Mandelbaum M, Libman E. Primary splenomegaly-gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J Med Sci* 1905; 129: 491-504.
3. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of Glucocerebrosides. II. Evidence of an Enzymatic Deficiency in Gaucher's Disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965; 18: 221-5.
4. Ginns EI, et al. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7101-5.
5. Barton NW, et al., Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1464-70.
6. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122:33-9.
7. Zimran A, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1

Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010;115: 4651-6.

8. Pastores G, et al. "Plant Cell Expressed Recombinant Glucocerebrosidase - taliglucerase alfa - as Therapy for Gaucher Disease in Patients Previously Treated with imiglucerase". *Molecular genetics & metabolism*. 2011;S33: A102.

9. Cox T, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355:1481-5.

10. Lukina E, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010;116: 4095-8.