

Aus dem Friedrich-Baur-Institut  
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
(Direktor: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Klinische Verlaufsdokumentation der Enzyersatztherapie mit Alglucosidase alfa über ein  
Jahr bei 44 adulten Patienten mit Glykogenose Typ II**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Sonja Strothotte  
aus Eckernförde

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Benedikt Schoser

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Esther Maier

Priv. Doz. Dr. Heike Künzel

Dekan: Professor Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2011

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:**

JNeurol(2010)257:91–97

Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial

**S. Strothotte**, N. Strigl-Pill, B. Grunert, C. Kornblum, K. Eger, C. Wessig, M. Deschauer, F. Breunig, F.X. Glocker, S. Vielhaber, A. Brejova, M. Hilz, K. Reiners, W. Müller-Felber, E. Mengel, M. Spranger, B. Schoser

**Für meine Eltern**

## Inhaltsverzeichnis:

<u>Inhaltsverzeichnis:</u> .....	5
1. Einleitung .....	7
1.1 Geschichte des Morbus Pompe .....	7
1.2 Epidemiologie .....	11
1.3 Ätiologie.....	11
1.4 Klinisches Bild / Verlauf.....	14
1.4.1 Klassisch infantile Form.....	14
1.4.2 Infantil-juvenile Form .....	15
1.4.3 Adulter Typ .....	15
1.5 Diagnostik .....	17
1.5.1 Allgemeine Untersuchungen .....	17
1.5.2 Muskelbiopsie .....	18
1.5.3 Enzymdiagnostik.....	18
1.5.4 Genetische Mutationsanalyse.....	19
1.6 Differentialdiagnosen .....	20
1.7 Therapie.....	21
1.7.1 Symptomatische Therapie .....	21
1.7.2 Enzyersatztherapie (EET) .....	22
2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	24
3. Patienten und Methoden.....	25
3.1 Studiendesign .....	25
3.2 Patienten .....	25
3.3 Klinische Untersuchungen und Tests .....	26
3.3.1 Arm Functional Test (AFT) .....	26
3.3.2 Walton & Gardner-Medwin Scale (WGMS) .....	26
3.3.3 Timed Function Test: Aufstehen aus dem Liegen .....	27
3.3.4 Timed Function Test: 4 Treppenstufen steigen.....	27
3.3.5 Timed Function Test: 10 Meter gehen .....	27
3.3.6 Timed Function Test: 6 Minuten gehen .....	27
3.3.7 MRC Summenscore .....	27
3.3.8 Lungenfunktionsprüfung.....	28
3.3.9 Laborparameter .....	28
3.3.10 36-Item Short Form (SF-36) .....	28
3.4 Statistische Analyseverfahren .....	29
4. Ergebnisse .....	30
4.1 Kollektivbeschreibung .....	30
4.2 Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen und Tests.....	30
4.2.1 Arm Functional Test (AFT) .....	30
4.2.2 Walton & Gardner-Medwin Scale (WGMS) .....	32
4.2.3 Timed Function Test: Aufstehen aus dem Liegen .....	35
4.2.4 Timed Function Test: 4 Treppenstufen steigen.....	36
4.2.5 Timed Function Test: 10 Meter gehen .....	37
4.2.6 Timed Function Test: 6 Minuten gehen .....	38
4.2.7 MRC Summenscore .....	40

4.2.8 Lungenfunktionsprüfung .....	41
4.2.9 Laborparameter .....	43
4.2.10 36-Item Short Form (SF-36) .....	45
4.3 Nebenwirkungen .....	45
5. Diskussion .....	47
6. Zusammenfassung .....	55
7. Literaturverzeichnis .....	57
8. Anhang .....	66
8.1 Abkürzungsverzeichnis .....	66
8.2 Danksagung .....	68
8.3 Ehrenwörtliche Erklärung .....	69

## 1. Einleitung

Die Glykogenose Typ II (Glycogen storage disease Typ II = GSD 2) ist auch bekannt als Morbus Pompe sowie als saurer Maltase (acid alpha-glucosidase = GAA) Mangel. Sie ist eine angeborene, autosomal rezessiv vererbte, lysosomale Glykogenspeicherkrankheit, die durch Mutationen in dem Gen, das für das lysosomale Enzym saure  $\alpha$ -1,4-Glukosidase kodiert, verursacht ist. Der Enzymmangel führt bei den Patienten mit Morbus Pompe zu einem breiten Spektrum an klinischen Symptomen, vor allem Herz- und Skelettmuskelzellen betreffend.

### 1.1 Geschichte des Morbus Pompe

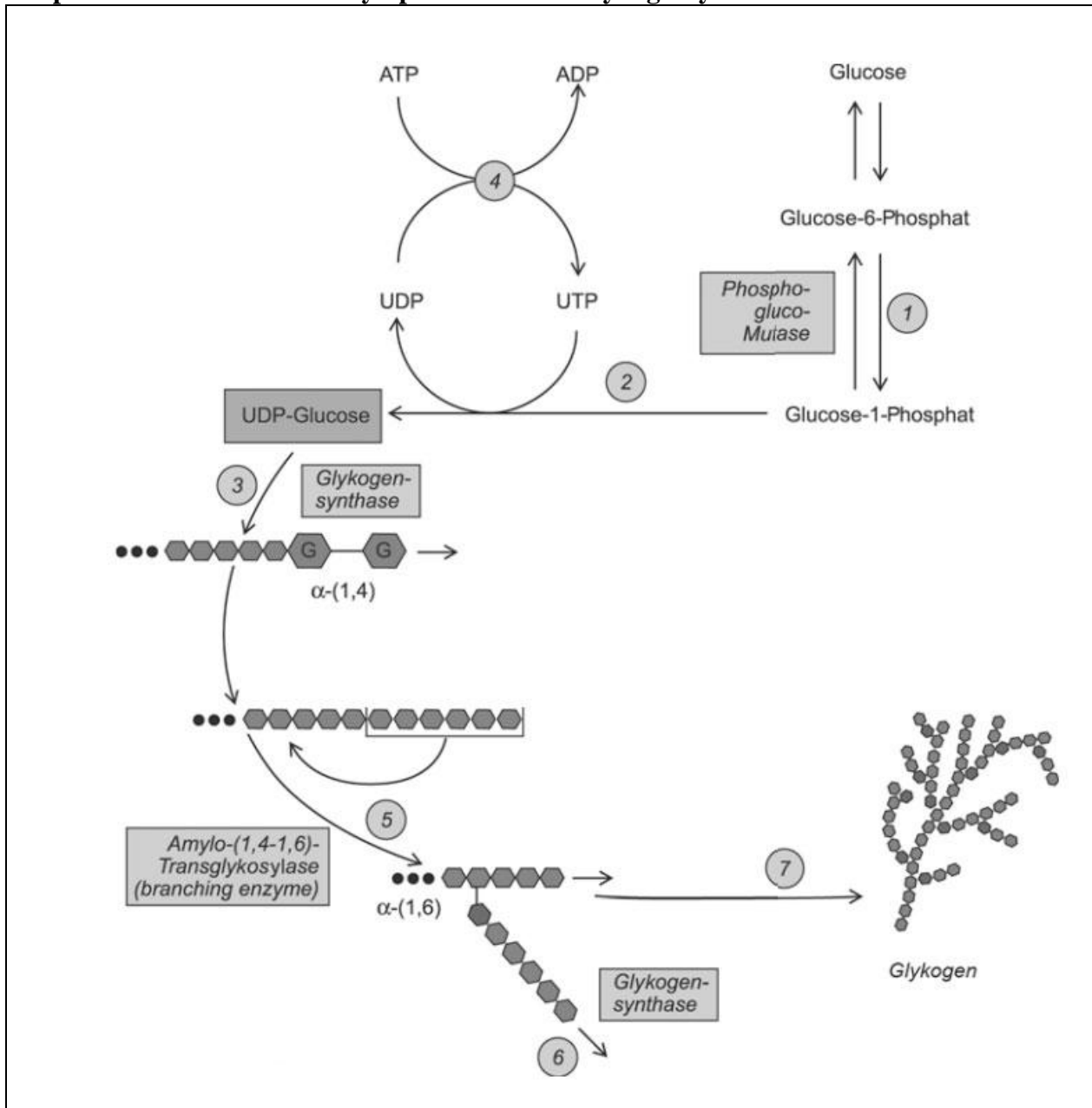
Die Erstbeschreibung einer Morbus Pompe Patientin, eines Mädchens, das mit sieben Monaten plötzlich an einer idiopathischen Kardiohypertrophie verstarb, stammt von dem niederländischen Pathologen Johannes Cassianus Pompe, nach dem die Krankheit später benannt wurde [Pompe, 1932]. Er machte die wegweisende Beobachtung, dass das massiv vergrößerte Herz des Mädchens, aber auch alle anderen Gewebe vakuolär angeordnete Glykogenspeicherungen aufwies. Obwohl es weitere Fallberichte von in den ersten beiden Lebensjahren versterbenden Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie mit Glykogenspeicherungen sowie zusätzlichen Symptomen wie z.B. Muskelschwäche im selben sowie in den folgenden Jahren gab, dauerte es noch Jahrzehnte bis weitere Erkenntnisse zur Ätiologie der Glykogenose Typ II aufgedeckt werden konnten [Putschar, 1932; Bischoff; 1932; Di Sant Agnese et al., 1950; Krivit et al., 1953]. 1952 entdeckte das Ehepaar Cori den Abbauweg eines verzweigten Polymers der Glukose, des Glykogens [Cori, 1952]. Daraufhin identifizierten sie eine Gruppe von Erkrankungen mit Enzymdefekten im Glykogenstoffwechsel (Graphik 1 und 2), die Glykogenosen, und begannen diese biochemisch zu charakterisieren (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Glykogenspeicherkrankheiten.**

Erkrankung	Enzymdefekt	Chromosomale Lokation
GSD 1a	Glukose-6-Phosphatase	17q21
GSD 1 non a	Glukose-6-Phosphat-Translocase	11q23
GSD 2 (Pompe)	Lysosomale $\alpha$ -1,4-Glukosidase	17q25.2-q25.3
GSD 3 (Cori, Forbe)	Amylo-1,6-Glukosidase (debrancher enzyme)	1p21
GSD 4 (Andersen)	Brancher enzyme	3p12
GSD 5 (McArdle)	Muskelphosphorylase	11q13
GSD 6 (Hers)	Leberphosphorylase	14q21-q22
GSD 7 (Tauri)	Muskelphosphofruktokinase	12q13.3
GSD 8	Leberphosphorylasekinase, $\alpha$ -Untereinheit	Xp22.2-p22.1
GSD 0	Glykogensynthetase	12p12.2
Fanconi-Bickel-Syndrom (hepatorenale GSD)	Glut2	3q26.1-q26.3

GSD: Glycogen Storage Disease; Glut2: Glukosetransporter Typ 2. [Baethmann et al., 2006]

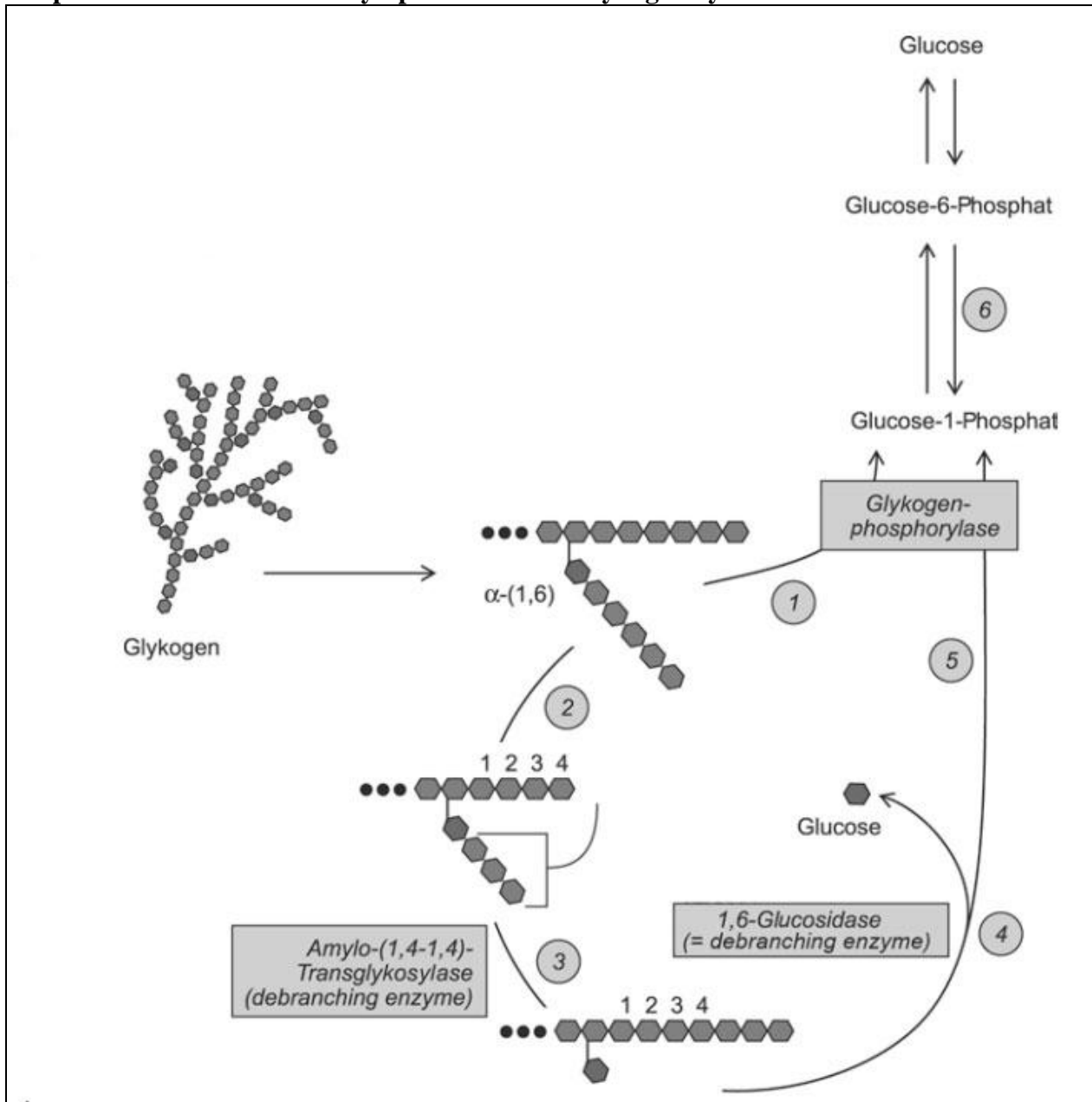
**Graphik 1: Schema der intrazytoplasmatischen Glykogensynthese.**



1) Glucose-6-Phosphat wird durch die Phosphoglucomutase in Glucose-1-Phosphat überführt. 2) Aktivierung von Glucose-1-Phosphat zu UDP-Glucose durch UTP. 3) UDP-Glucose ist das Substrat für die Glykogensynthase, die schrittweise Glucose – unter Abspaltung von UDP –  $\alpha$ -(1,4)-glykosidisch auf eine vorbestehende Glykogenkette überträgt. 4) UDP reagiert ATP-abhängig zurück zu UTP. 5) Ab einer Länge von 6 – 11 Glucosemolekülen wird das branching enzyme, die Amylo-(1,4-1,6)-Transglykosylase, aktiv und überträgt die abgetrennten letzten 6 Glucosemoleküle in  $\alpha$ -(1,6)-glykosidischer Stellung auf eine benachbarte Kette. 6) Wiederholung von Schritt 1 - 5 an allen Enden bis 7) als Endprodukt ein reich verzweigtes Glykogenbäumchen entsteht. (ATP = Adenosintriphosphat. ADP = Adenosindiphosphat. UDP = Uridindiphosphat. UTP = Uridintriphosphat). Aus [Curth H, 2009].



**Graphik 2: Schema der intrazytoplasmatischen Glykogenolyse.**

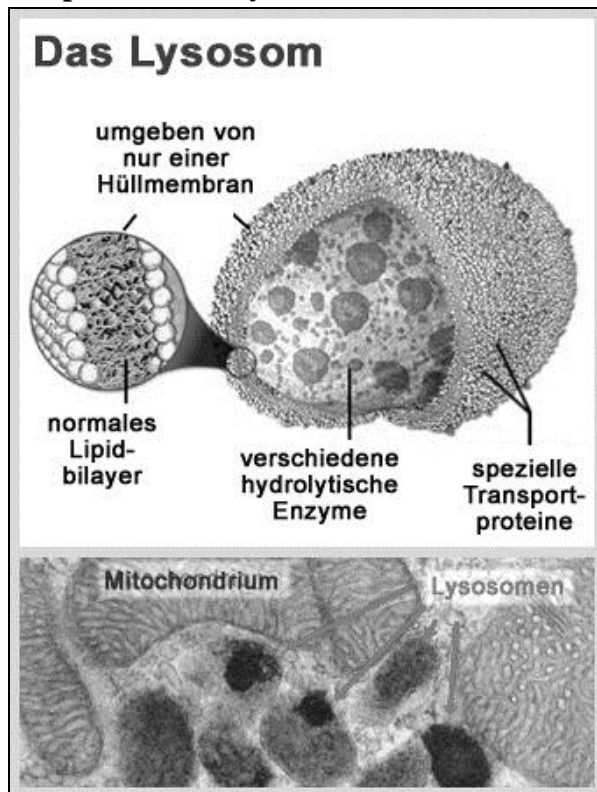


1) Die Glykogenphosphorylase baut die  $\alpha$ -(1,4)-glykosidischen Bindungen des Glykogens phosphorylytisch ab 2) bis nur noch etwa vier Glucosemoleküle bis zur nächsten  $\alpha$ -(1,6)-glykosidischen Verzweigungsstelle übrig sind. 3) Die Amylo-(1,4-1,4)-Transglykosylase überträgt alle verbliebenen  $\alpha$ -(1,4)-glykosidisch gebundenen Glucosemoleküle auf eine Nachbarkette, so dass nur noch die  $\alpha$ -(1,6)-glykosidische Bindung übrig bleibt. 4) Bei der Spaltung der  $\alpha$ -(1,6)-glykosidischen Bindung durch die 1,6-Glucosidase wird freie Glucose freigesetzt. 5) Nach Entfernung der Verzweigungsstelle setzt die Glykogenphosphorylase wieder Glucose-1-Phosphat frei. 6) Glucose-1-Phosphat wird durch die Phosphoglucomutase in Glucose-6-Phosphat überführt und kann in die Glykolyse eingeschleust werden. Aus [Curth H, 2009].

Eine vermehrte Glykogenanreicherung in Zellen verschiedener Gewebe, vor allem in der Leber und in Muskelzellen, ist ein charakteristisches Merkmal aller Glykogenosen. Rezidivierende Hypoglykämien sind ein Leitsymptom bei vielen von ihnen, welches bei M. Pompe allerdings nicht beobachtet wird.

Ebenfalls in den 50er Jahren wurde das Zellorganell Lysosom (Graphik 3) von Christian de Duve beschrieben.

### Graphik 3: Das Lysosom.



Quelle: Department Biologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (<http://www.biologie.uni-erlangen.de/mpp/LEHRE/pages/Sem-1/Lysosom-01.html>)

Die intralysosomale saure  $\alpha$ -Glukosidase wurde 1963 von Hers und seinen Mitarbeitern entdeckt, sowie ihr Fehlen in Gewebeproben von fünf Patienten mit GSD 2 nachgewiesen [Hers, 1963]. Daraufhin wurde durch die Messung der  $\alpha$ -Glukosidaseaktivität bei Patienten verschiedenen Alters mit progredienter Muskelschwäche aber ohne Herzbeteiligung das klinische Spektrum des Morbus Pompe über das klassisch infantile Spektrum erweitert [Roth et al., 1967; Zellweger et al., 1965]. Ende der 70er Jahre erfolgte die genetische Zuordnung zu Chromosom 17q25 und die Aufklärung seiner Sequenz, was Mutationsanalysen und die Etablierung einer Genotyp/Phänotyp Korrelation ermöglichte [D'Ancona et al., 1979; Solomon et al., 1979; Weil et al., 1979]. Und schließlich dauerte es noch bis 2006 bis zur Zulassung einer spezifischen, über die symptomatische Behandlung hinausgehenden Therapie, der Enzymersatztherapie (EET) (s.u.).

## 1.2 Epidemiologie

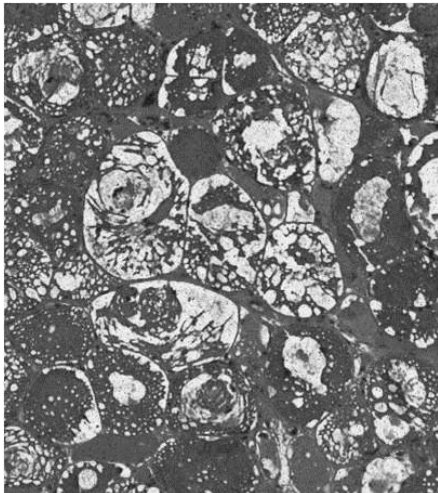
Die Glykogenose Typ II ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, zu der es aufgrund des breiten klinischen Spektrums nur wenige genaue Angaben gibt. Schätzungen über die Häufigkeit der Erkrankung gehen je nach ethnischer Zugehörigkeit von einer Inzidenz von 1:40.000 bis 1:300.000 aus, wobei die höheren Inzidenzraten v.a. im asiatischen Raum auftreten [Martiniuk et al., 1998; Ausems et al., 1999a; Ausems et al., 1999b; Lin et al., 1987].

## 1.3 Ätiologie

Die Pathogenese des Morbus Pompe ist noch nicht abschließend aufgeklärt, allerdings hat man bis heute schon einen Großteil der pathogenetischen Mechanismen identifizieren können. Morbus Pompe ist eine durch Glykogenakkumulation verursachte lysosomale Speichererkrankung. Ursache der lysosomalen Glykogenakkumulation ist ein Mangel des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -1,4-Glukosidase, der durch eine genetische Mutation des für das Enzym kodierenden Gens  $\alpha$ -Glukosidase-Gen verursacht wird.

Glykogen als polymere Speicherform des Energielieferanten Glukosen wird intrazellulär in verschiedenen Kompartimenten gespeichert und bei Energiebedarf wieder zu Glukose abgebaut. Unter anderem wird Glykogen auch in die 0,2 bis 2  $\mu$ m großen Zellorganellen Lysosomen durch einen noch nicht vollständig verstandenen Mechanismus der Autophagie aufgenommen und dort gespeichert. Verlassen kann es die Lysosomen hingegen nur, wenn es zu Glukose abgebaut wurde. Dieser Abbau wird nach bisherigen Erkenntnissen einzig durch das intralysosomale Enzym  $\alpha$ -1,4-Glukosidase katalysiert. Aufgrund des sauren Milieus innerhalb der Lysosomen wird das Enzym auch saure Alphaglukosidase genannt. Fehlt dieses Enzym, ist es defekt oder nicht in ausreichender Menge vorhanden, akkumuliert Glykogen in den Lysosomen, da es keinen oder keinen ausreichenden negativen Rückkopplungsmechanismus zu geben scheint, der eine weitere Glykogenaufnahme in die Lysosomen ab einer bestimmten vorhandenen Glykogenmenge in dieser Zellorganelle verhindern würde. Diese Glykogenakkumulation aufgrund einer Defizienz an  $\alpha$ -Glukosidase ist bei Morbus Pompe der Fall (Graphik 4).

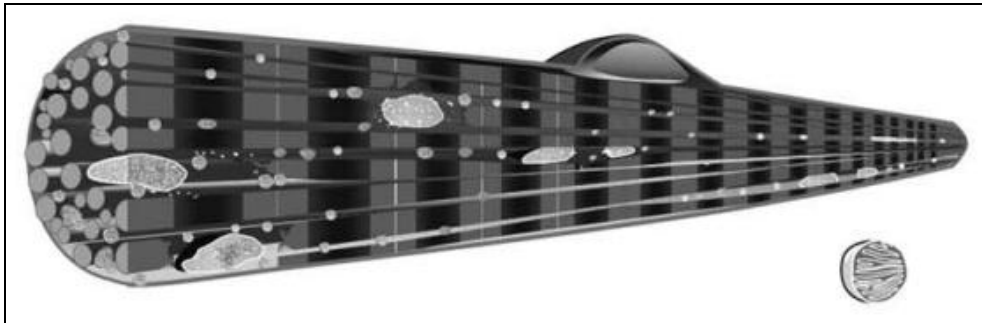
### Graphik 4: Vakuoläre intralysosomale Glykogenakkumulation.



Quelle: Prof. Dr. med. B. Schoser, LMU.

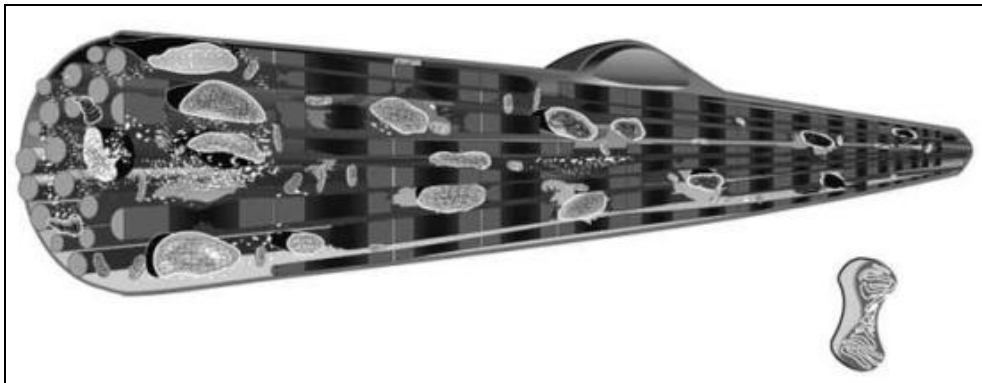
Durch die Akkumulation des Glykogens in den Lysosomen vergrößern sich diese und beanspruchen mehr Zellvolumen, was schließlich auch eine Verdrängung anderer Zellstrukturen zur Folge hat. Im späteren Verlauf der Erkrankung rupturieren die vergrößerten Lysosomen und entlassen toxische Inhaltsstoffe sowie das gespeicherte Glykogen in den Intrazellularraum [Griffin, 1984; Thurberg et al., 2006] (Graphik 5 – 9).

### **Graphik 5: Pathophysiologie des Morbus Pompe in Muskelzellen Stufe 1.**



Stufe 1: Lysosomales Glykogen. Normale Mitochondrien. Milde Myopathie. Aus [Thurberg et al., 2006].

### **Graphik 6: Pathophysiologie des Morbus Pompe in Muskelzellen Stufe 2.**



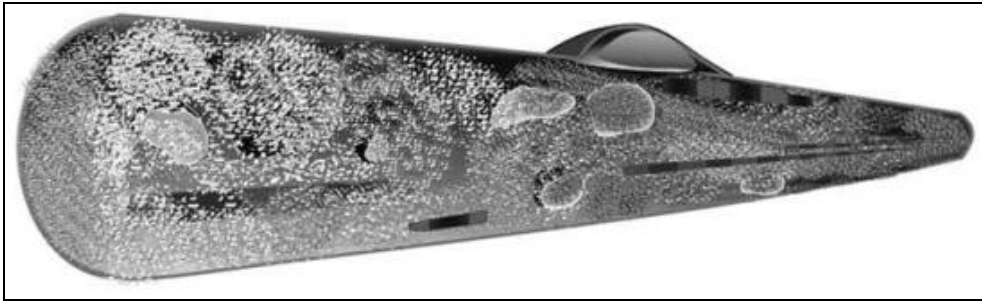
Stufe 2: Zunehmendes lysosomales Glykogen. Fleckiges zytoplasmatisches Glykogen. Abnormale Mitochondrien. Aus [Thurberg et al., 2006].

### **Graphik 7: Pathophysiologie des Morbus Pompe in Muskelzellen Stufe 3.**



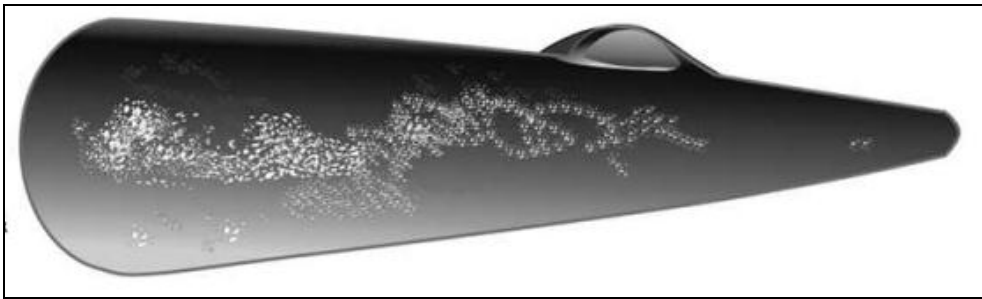
Stufe 3: Dichtes lysosomales Glykogen. Zunehmendes zytoplasmatisches Glykogen. Abnormale Mitochondrien. Schwere Myopathie & Auflösung der Fibrillen. Aus [Thurberg et al., 2006].

#### **Graphik 8: Pathophysiologie des Morbus Pompe in Muskelzellen Stufe 4.**



Stufe 4: Abnehmendes lysosomales Glykogen. Zunehmendes zytoplasmatisches Glykogen. Spärliche Mitochondrien. Aus [Thurberg et al., 2006].

#### **Graphik 9: Pathophysiologie des Morbus Pompe in Muskelzellen Stufe 5.**



Stufe 5: Extensives zytoplasmatisches Glykogen. Zellen aufgebläht mit Ödem / Wassereinstrom. Aus [Thurberg et al., 2006].

Vermutlich nicht die Glykogenakkumulation in den Lysosomen an sich, sondern vor allem diese Folgemechanismen führen dann letztendlich zu klinischen Symptomen.

Ein weiterer relevanter Pathomechanismus scheint auch die Autophagie zu sein. Autophagie bzw. Auophagozytose oder zelluläre Selbstverdauung ist ein in jeder Zelle stattfindender Prozess zum Abbau von – in der Regel nicht mehr benötigten oder beschädigten – Zellbestandteilen. Dieser ursprüngliche Zellschutzmechanismus wird auch mit verschiedenen Erkrankungen, z.B. Krebserkrankungen, aber auch lysosomalen Speicherkrankheiten in Zusammenhang gebracht [Mizushima et al., 2008]. So konnten auch v.a. in Skelettmuskelfasern von Morbus Pompe Patienten solche Anhäufungen von Autophagieprodukten nachgewiesen werden, die sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen sogar größeren intrazellulären Schaden anzurichten scheinen als die lysosomalen Glykogenakkumulationen [Fukuda et al., 2006; Raben et al., 2007].

Zusätzliche Pathomechanismen sind allerdings nicht auszuschließen. Dass die Glykogenansammlungen in bestimmten Geweben, vor allem Herz- und Skelettmuskelzellen, vorherrschen, in anderen dagegen nicht oder kaum ausgeprägt sind, muss am ehesten der unterschiedlichen Pathomorphologie und Funktion verschiedener Zelltypen zugerechnet werden.

Ursache des Mangels der sauren  $\alpha$ -Glukosidase sind Mutationen in dem für dieses Enzym kodierenden Gen auf Chromosom 17q25 [Kuo et al., 1996]. Mittlerweile sind über 300 verschiedene Mutationen bekannt; eine Übersicht über gemeldete Mutationen findet sich unter

<http://www.pompecenter.nl>. Die Mutationen greifen an verschiedenen Stellen auf dem Weg der  $\alpha$ -Glukosidase von der Enzymsynthese über die Modifizierung, Prozessierung, Proteinfaltung, Glykosylierung bis hin zur Aufnahme in die Lysosomen an, und haben damit unterschiedliche Auswirkungen auf den letztendlich wichtigen Faktor, die Aktivität des Enzyms. Wie bei allen autosomalen Genen gibt es auch für das GAA-Gen zwei Allele, ein väterliches und ein mütterliches, welche gleich oder unterschiedlich mutiert oder nicht mutiert sein können. Morbus Pompe ist eine rezessiv vererbte Erkrankung, so dass bei einem intakten nicht mutierten Allel zwar ein Überträger zu erwarten ist, der aber einen gesunden Phänotyp aufweist. Bei Patienten mit Morbus Pompe hingegen enthält jedes Allel des Gens eine Mutation, welche die Funktion der sauren  $\alpha$ -Glukosidase entweder teilweise oder vollständig beeinträchtigt. Insgesamt scheinen 25% Enzymaktivität – im Vergleich zu 100% bei zwei normal codierenden Allelen – der sauren  $\alpha$ -Glukosidase auszureichen, damit es nicht zu einer Akkumulation des Glykogens in den Lysosomen kommt [Baethmann et al., 2006]. 25% Aktivität scheint also in etwa der Schwellenwert zu sein, ab dem man von einem relevanten Mangel an saurer  $\alpha$ -Glukosidase sprechen muss. Bei einer Aktivität unterhalb dieses Schwellenwertes kann es zu einer intralysosomalen Glykogenspeicherung kommen, wobei die genauen Ausmaße dieser Speicherung sowohl von der Restenzymaktivität als auch von der Menge an importiertem Glykogen, die wiederum von verschiedenen Faktoren gesteuert wird, abhängt. Die Höhe der Enzymrestaktivität korreliert annähernd mit der Schwere des klinischen Bildes. Üblicherweise zeigen erwachsene Patienten mit einer milderen Late-Onset-Form des Morbus Pompe eine höhere Restaktivität bei Messungen der  $\alpha$ -Glukosidase in Muskelzellen oder kultivierten Fibroblasten als Säuglinge mit der klassischen infantilen Form des Morbus Pompe, die nie mehr als 2% der durchschnittlichen normalen Aktivität der sauren  $\alpha$ -Glukosidase hatten [Mehler et al., 1977; Reuser et al., 1978, Reuser et al., 1985; Reuser et al., 1987, Reuser et al., 1995]. Andersherum sind allerdings auch Fälle beschrieben von Patienten mit einer relativ milden Klinik und einer sehr niedrigen Enzymrestaktivität, so dass zwar tendenziell meistens, aber nicht automatisch immer von der Enzymaktivität auf die Klinik geschlossen werden kann [Beratis et al., 1978; Hermans et al., 1994].

## **1.4 Klinisches Bild / Verlauf**

In Abhängigkeit vom Manifestationsalter der ersten Symptome grenzt man üblicherweise drei Formen des Morbus Pompe ab, wobei es sich trotzdem insgesamt um eine Krankheitsentität handelt und die Übergänge fließend sind.

### 1.4.1 Klassisch infantile Form

Die schon im Jahre 1932 von J.C. Pompe beschriebenen Symptome hypertrophe Kardiomyopathie, ausgeprägte Muskelhypotonie, Muskelschwäche, Makroglossie und Hepatomegalie sind die Hauptsymptome der Patienten mit klassisch infantiler Form des Morbus Pompe [Pompe, 1932; Baethmann et al., 2006]. Mit einer Restaktivität der sauren  $\alpha$ -Glukosidase von nie über 2% manifestiert sich diese Form meist innerhalb der ersten zwei Lebensmonate und

führt in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode [van den Hout et al., 2003]. Typischerweise zeigen die Säuglinge früh eine ausgeprägte Muskelhypotonie und rasch progrediente Muskelschwäche, die zu dem typischen Bild des „Floppy Infant“ führen, das den Körper nicht gegen die Schwerkraft aufrichten kann. Eine durch die allgemeine Muskelschwäche ausgelöste ausgeprägte Trinkstörung führt zu einer massiven Gedeihstörung und durch die diaphragmatische Schwäche entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz. Die hypertrophe Kardiomyopathie kann zu Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen führen [Baethmann et al., 2006]. Einige Patienten haben dazu eine Innenohrschwerhörigkeit durch Glykogenablagerungen in der Cochlea [Kamphoven et al., 2004].

Neben der klassischen infantilen Form des Morbus Pompe gibt es auch eine seltenere nichtklassische Form, die sich zwar auch in den ersten Lebensmonaten manifestiert, allerdings kaum eine kardiale Beteiligung, dafür aber eine etwas höhere Enzymrestaktivität aufweist [Slonim et al., 2000].

#### 1.4.2 Infantil-juvenile Form

Zu jedem Zeitpunkt der Kindheit und Adoleszenz kann sich der infantil-juvenile Typ manifestieren. Typischerweise weisen die Patienten keine Kardiomyopathie auf und die Myopathie ist langsam progredient über Jahre, bzw. bei frühem Beginn auch die motorische Entwicklung verzögert. Die Muskelschwäche ist proximal betont und betrifft mehr die Beine als die Arme. Eine Schwäche der Rumpfmuskulatur führt im Verlauf häufig zu einer Skoliose. Zusätzliche Probleme bereitet im Verlauf dann häufig eine Zwerchfellschwäche, die zu nächtlicher Hypoventilation und schließlich respiratorischer Insuffizienz führt [Baethmann et al., 2006; Hagemans et al., 2005a; Winkel et al., 2005].

#### 1.4.3 Adulter Typ

Treten die Symptome des Morbus Pompe erst im Erwachsenenalter auf, spricht man vom adulten oder Late onset Typ. Rückblickend berichten allerdings viele Patienten davon, dass sie schon in der Jugend z.B. im Schulsport nicht sehr gut waren, was retrospektiv vermutlich als Frühsymptome betrachtet werden kann. Diese Spätmanifestationsform der Erkrankung ist sehr heterogen hinsichtlich Symptombeginn, Verlauf und Progredienz. Häufig beginnen die Symptome um das 30. Lebensjahr mit einer Einschränkung der Beweglichkeit und einer proximalen Rumpfgürtelschwäche, was sich darin äußert, dass die Patienten Schwierigkeiten beim Rennen, Sport und Treppensteigen haben bis hin zu Schwierigkeiten beim Aufstehen aus dem Sessel, beim Gehen sowie beim Aufstehen aus dem Liegen [Hagemans et al., 2005a; Hagemans et al., 2005b; Laforet et al., 2000; Mellies et al., 2001]. Zusätzlich sind rasche Ermüdbarkeit der Muskulatur und Muskelkrämpfe relativ häufig. Im Vordergrund stehen also bei diesem Typ Probleme beim Gehen, die von Gleichgewichtsproblemen über den typischen, watschelnden Trendelenburg-Gang bis hin zu vollständiger Gehunfähigkeit mit Rollstuhlpflichtigkeit gehen, immer unter der Berücksichtigung einer sehr variablen Ausprägung der Klinik [Hagemans et al., 2005a; Hagemans et al., 2005b; Mellies et al., 2001]. So dominiert

bei der Muskelschwäche - wie auch beim juvenilen Typ - die proximale Muskulatur und hierbei meist die Schwäche der Beckengürtelmuskulatur durch Beteiligung der Hüftadduktoren und der Gesäßmuskeln über die der Schultergürtelmuskulatur [Laforet et al., 2000]. Auch beim adulten Typ kommt es im Verlauf häufig zu der Ausprägung einer Skoliose. Dazu kommen bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten vor Beginn der Gehschwierigkeiten, gleichzeitig mit diesen oder danach respiratorische Einschränkungen bis hin zur respiratorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit [Hagemans et al., 2005a].

Eine von 1985 bis 2006 von Müller-Felber et al. am Friedrich-Baur-Institut in München durchgeführte Beobachtungsstudie bestätigt diese klinischen Hauptcharakteristika der adulten Morbus Pompe Patienten und unterstreicht die Heterogenität der Symptome. Es liegen Daten vor für 38 adulte Patienten mit biochemisch und genetisch gesicherter Diagnose. Von diesen Patienten waren 13 männlich und 25 weiblich. Bei vier Patienten gab es eine Morbus Pompe Familienanamnese. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der Glykogenose Typ II betrug 40,9 Jahre. Die ersten Symptome traten durchschnittlich mit 30,7 Jahren auf. Somit lag die durchschnittliche Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung bei 10,4 Jahren, diejenige von der ersten medizinischen Vorstellung bis zur Diagnosestellung bei 7,1 Jahren, beides jedoch wesentlich kürzer bei Patienten, die bereits im Kindes- oder Jugendalter erste Symptome zeigten. Eine andere Differentialdiagnose wurde bei elf Patienten für über ein Jahr angenommen, davon bei zwei Patienten eine Gliedergürteldystrophie, bei vier Patienten eine Spinale Muskelatrophie und bei einem Patienten ein PROMM Syndrom. Auch mussten zehn Patienten sich mindestens zweifacher Muskelbiopsien unterziehen bis zur endgültigen Diagnosestellung. Das häufigste erste Symptom, d.h. bei 18 Patienten, war eine Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur. Bei fünf Patienten wurde diese von Muskelschmerzen begleitet. Zwei Patienten berichteten zuerst über bei Belastung auftretende Muskelschmerzen vor dem Bemerkens einer Muskelschwäche. Bei drei Patienten trat zuerst eine respiratorische Insuffizienz auf. Darüberhinaus wurde die Diagnose Morbus Pompe z.B. bei einem Patienten im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung einer kardialen Arrhythmie bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) gestellt. Insgesamt fand man ein WPW-Syndrom bei drei der 38 Patienten. Einen Überblick über alle initialen Symptome der 38 Patienten gibt Tabelle 2. Im Verlauf wurden 18 der Patienten durchschnittlich 14,8 Jahre lang nachbeobachtet. Hierbei zeigte sich, wie auch schon bei den initialen Symptomen, ein weites phänotypisches Spektrum, insgesamt aber deutlich das Bild einer progredienten Erkrankung. Von den 18 nachbeobachteten Patienten wurden sechs rollstuhlpflichtig und zehn beatmungspflichtig über die Zeit. [Müller-Felber et al., 2007].



**Tabelle 2. Initiale Symptome von 38 adulten Morbus Pompe Patienten in der Beobachtungsstudie.**

<b>Symptom</b>	<b>(n) Patienten</b>
Gliedergürtelschwäche	18
Rumpfschwäche	4
Bewegungseinschränkung	2
Mylagie	7
Rigid Spine Syndrom	1
WPW-Syndrom	1
Respiratorische Insuffizienz	3
Asymptomatische Erhöhung des CK-Levels	4
Pes equinus	1
Hörstörung	1
Asymmetrische Oberschenkelhypertrophie	1

Nach [Müller-Felber et al., 2007].

## **1.5 Diagnostik**

Es gibt viele Untersuchungen und Tests, die man bei Verdacht auf Morbus Pompe durchführen kann. Für das Screening kann heute gut der sogenannte dried blood spots Test eingesetzt werden; sowie die Enzymdiagnostik aus Lymphozyten [Chamoles et al., 2004; Kallwas et al., 2007; Winchester et al., 2008]. Oft wegweisend ist die Muskelbiopsie, endgültig beweisend als Goldstandard der gesicherte Nachweis des GAA-mangels sowie die Mutationsanalyse [Baethmann et al, 2006; Kishnani et al, 2006a]. Wichtig ist es bei so einer seltenen Erkrankung wie dem Morbus Pompe außerdem, überhaupt differentialdiagnostisch an sie zu denken, wobei dieser Hinweis vor allem auf den juvenilen und adulten Typ zutrifft, da die infantile Form aufgrund ihrer charakteristischen Klinik in der Regel gut erkannt wird.

### 1.5.1 Allgemeine Untersuchungen

Am Anfang einer Untersuchungsreihe steht die Anamnese und klinische Untersuchung.

Laborchemisch unspezifische Hinweise auf eine Glykogenspeicherkrankheit Typ II liefern die Bestimmung von CK, LDH sowie GOT und GPT, da Untersuchungen gezeigt haben, dass mindestens einer dieser Parameter in über 90 % der Fälle erhöht ist [Ausems et al., 1999c; Winkel et al., 2005]. Im Blutausstrich können bei Morbus Pompe Patienten PAS-positive, glykogenhaltige Vakuolen in Lymphozyten nachgewiesen werden [Filipe et al., 1983].

Bei den bildgebenden Verfahren steht zur Beurteilung der Kardiomyopathie v.a. im Säuglingsalter sicherlich die Sonographie an vorderster Stelle, eine Vergrößerung des Herzens, auch hier wieder vor allem bei den Säuglingen, kann sich aber auch in einer Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme zeigen [van den Hout et al., 2003]. Eine Magnetresonanztomographie kann nicht-Morbus-Pompe-spezifische Veränderungen in einzelnen Muskeln darstellen und damit auch

eine große Hilfe zur Auswahl eines geeigneten Muskels für eine Biopsieentnahme (s.u.) sein [Pichiecchio et al., 2004].

Elektromyographisch lassen sich zumeist myopathische Muskelaktionspotentiale in proximalen Muskeln nachweisen, zusätzlich lassen sich in variabler Ausprägung verschiedene andere pathologische Befunde erheben [Schoser, 2007]. Insgesamt sind die EMG-Befunde aber unspezifisch [Müller-Felber et al., 2007].

In der Lungenfunktionsdiagnostik, der v.a. im Verlauf der Erkrankung eine wichtige Rolle als Verlaufsparmetermessung zukommt, zeigt sich bei beginnender respiratorischer Beeinträchtigung eine restriktive Lungenfunktionsstörung. Dabei können Differenzen bei Messungen der Vitalkapazität im Sitzen und im Liegen einen Hinweis auf die Schwäche des Zwerchfells geben [Baethmann et al., 2006; Mellies et al., 2001].

### 1.5.2 Muskelbiopsie

Ein wichtiger Schritt in der Aufarbeitung der Differentialdiagnose Morbus Pompe war bislang die Muskelbiopsie, die an einem betroffenen, aber noch nicht komplett bindegewebig durchsetzten Muskel durchgeführt werden sollte, den man gut in einer MRT-Untersuchung (s.o.) festlegen kann. Histopathologisches Äquivalent der lysosomalen Glykogenanreicherung ist eine vakuoläre Myopathie mit PAS-positivem Vakuoleninhalt, deren Ausprägung im Allgemeinen mit der Schwere der klinischen Symptomatik korreliert [Hudgson et al., 1968; Baethmann et al., 2006; Schoser et al., 2007]. Das heißt, dass die Vakuolisierung bei Säuglingen mit dem klassisch infantilen Typ am ausgeprägtesten ist und nahezu alle Muskelfasern Vakuolen aufweisen, wohingegen Patienten mit einem milderem Verlauf häufig nur einzelne vakuolisierte Muskelfasern haben und in ihren klinisch nicht betroffenen Muskeln oft nur unspezifische histologische Veränderungen aufzeigen [Baethmann et al., 2006]. Eine unauffällige Muskelbiopsie schließt die Diagnose Morbus Pompe daher nicht aus. Der Nachweis einer vakuolären Myopathie macht die Diagnose allerdings wahrscheinlicher.

### 1.5.3 Enzymdiagnostik

Gesichert werden kann die Diagnose Morbus Pompe durch den Nachweis einer verminderten (Rest-)Enzymaktivität der sauren  $\alpha$ -Glukosidase, die auch als aussagekräftigster prognostischer Marker für den Krankheitsverlauf gilt [Umapathysivam et al., 2005]. Unter der Berücksichtigung, dass es Ausnahmefälle gibt, bei denen residuale Enzymaktivität und Schwere der Erkrankung nicht miteinander korrelieren, gelten als grobe Regel die Richtwerte der Tabelle 3.

**Tabelle 3. Die Restaktivität der sauren  $\alpha$ -Glukosidase bestimmt im Wesentlichen den klinischen Phänotyp.**

<b>Klinische Verlaufsform</b>	<b>Residuale Enzymaktivität</b>
Klassisch infantile Form	< 1%
Juvenile Form	1 – 10%
Adulter Typ	10-40%

[Chen et al., 2000]

Bestimmt wurde die Enzymaktivität pathobiochemisch bisher in der Regel aus Muskelzellen, die bei der Muskelbiopsie gewonnen wurden, oder kultivierten Fibroblasten aus einer Hautbiopsie. Bei der Enzymbestimmung aus Leukozyten oder Lymphozyten waren nicht selten falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse berichtet worden, weshalb diese als Untersuchungsparameter unzuverlässiger eingestuft worden waren [Taniguchi et al., 1978; Winkel et al., 2005; Whitaker et al., 2004]. In den letzten Jahren wurden allerdings neue diagnostische Methoden entwickelt, mit denen die Enzymaktivität der sauren  $\alpha$ -Glukosidase jetzt zuverlässig in Lymphozyten bestimmt werden kann, so dass nicht bei jedem Verdacht eine Muskel- oder Hautbiopsie entnommen werden muss, bei auffälligem Befund wird jedoch bisher noch ein zweiter Test zur Diagnosesicherung empfohlen [Okumiya et al., 2006; Winchester et al., 2008].

Als weltweit einfach durchführbare, kaum invasive, schnelle, billige und trotzdem zuverlässige Screening-Methode bei Verdacht auf Morbus Pompe hat sich daraus unlängst die Messung der Enzymaktivität aus Trockenblutproben auf Filterpapier (dried blood spots) etabliert [Chamoles et al., 2004; Kallwas et al., 2007].

#### 1.5.4 Genetische Mutationsanalyse

Wie jede genetische Erkrankung kann auch die Glykogenspeicherkrankheit Typ II durch entsprechenden Mutationsnachweis im GAA-Gen diagnostiziert werden. Über 300 verschiedene Mutationen, deren Auswirkungen noch nicht allesamt aufgeklärt sind, sind beschrieben, wobei die meisten Patienten eine compound Heterozygotie zeigen [Hermans et al., 2004; Hoefsloot et al., 1990; Martiniuk et al., 1990; Raben et al., 2002]. Eine Liste der bisher beschriebenen Mutationen auf dem GAA-Gen findet sich unter <http://www.pompecenter.nl>. Die Prävalenz der Mutationen differiert zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen [Hermans et al., 2004]. Der Typ der Mutation im GAA-Gen korreliert im Wesentlichen mit der Restenzymaktivität der sauren  $\alpha$ -Glukosidase und dem klinischen Phänotyp [Baethmann et al., 2006]. Die Mutationen weisen alle Typen auf: Substitutionen, Deletionen und Insertionen. Eine Verschiebung des Leserahmens durch die letzteren beiden Typen führt häufig zu Nonsense-Mutationen, die für kein funktionelles Genprodukt mehr kodieren; diese kommen häufiger bei Patienten mit der klassisch-infantilen Form des Morbus Pompe vor. Patienten, die eine spätere Manifestation der Erkrankung haben, zeigen hingegen häufiger Substitutionsmutationen, wobei die häufigste bei Patienten mit einer milden Form des Morbus Pompe die IVS1 (13T→G) Mutation ist [Huie et al., 1994]. Die genetische Mutationsanalyse in Kombination mit der Enzymatik stellen heute den Goldstandard der Diagnostik dar. Eine weitere Bedeutung kommt der Mutationsanalyse bei der genetischen Familienberatung von Patienten und deren Familien sowie bei der Pränataldiagnostik und ggf. später einmal bei der Präimplantationsdiagnostik zu.

## 1.6 Differentialdiagnosen

Mit seinen sehr heterogenen Ausprägungen müssen bei differentialdiagnostischen Überlegungen zum Morbus Pompe sicherlich die verschiedenen Manifestationsformen berücksichtigt und teils getrennt betrachtet werden. Wegweisend für die Diagnosesicherung ist nach wie vor in jedem Stadium sicherlich der Nachweis einer verminderten Enzymaktivität der sauren  $\alpha$ -Glukosidase bzw. der genetische Mutationsnachweis.

Bei der typischen Klinik der klassischen infantilen Form des Morbus Pompe mit Muskelhypotonie, Muskelschwäche und Kardiomyopathie im Säuglingsalter gibt es wenige Differentialdiagnosen, an die vor der Diagnose Morbus Pompe gedacht werden müsste. Sehr seltene hereditäre Erkrankungen, die sich mit Kardiomyopathie und Muskelschwäche im Säuglingsalter präsentieren können, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4. Erkrankungen mit Muskelhypotonie, Myopathie und Kardiomegalie im Säuglingsalter.**

<b>Gruppe</b>	<b>Krankheit</b>
Glykogenosen	- Glykogenose 3 (Cori- oder Forbes-Krankheit) - Glykogenose 4 (Anderson-Krankheit, Amylopektinose)
Danon-Erkrankung	
Nemaline-Myopathie	- Strukturmyopathie
Atmungskettendefekte (Mitochondirale Myopathien)	- Barth Syndrom
Fettstoffwechselstörungen	- Langkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase-Mangel (LCHAD) - Sehr-langkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD) - Mitochondirale trifunktionale Protein-Defizienz - Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel (CACT) - Carnitin-Transporter-Defekt

Modifiziert nach [Baethmann et al., 2006].

Bei vor Ausbildung der Kardiomyopathie vorgestellten Säuglingen müssen darüberhinaus insbesondere neuromuskuläre Erkrankungen ausgeschlossen werden, dazu gehören kongenitale Muskeldystrophien, kongenitale Strukturmyopathien, metabolische Myopathien, kongenitale myasthene Syndrome und die sponiale Muskelatrophie [Baethmann et al., 2006].

Manifestiert sich der Morbus Pompe zu einem späteren Zeitpunkt, steht klinisch meist die Muskelschwäche im Vordergrund, vor allem der Rumpf- und Gliedergürtelmuskulatur.

Auch bei der late-onset Form des Morbus Pompe, die sich im Jugend- oder Erwachsenenalter manifestiert, steht zu Beginn meist die Muskelschwäche, vor allem der Gliedergürtelmuskulatur, im Vordergrund. Daher sind differentialdiagnostisch die in Tabelle 5 aufgezählten Erkrankungen mit Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur zu beachten.

**Tabelle 5. Erkrankungen mit Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur.**

<b>Gruppe</b>	<b>Krankheit</b>
Muskeldystrophien	<ul style="list-style-type: none"><li>- Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener</li><li>- Gliedergürtelmuskeldystrophien</li><li>- Emery-Dreifuss-Muskeldystrophien</li><li>- Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)</li><li>- Andere Formen der Gliedergürtelmuskeldystrophien</li></ul>
Spinale Muskelatrophie Typ III	
Danon-Krankheit	
Myofibrilläre Myopathien	
Strukturmyopathien	
Myasthenia gravis	
Metabolische Myopathien	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mitochondriale Myopathien</li><li>- Lipidmyopathien</li></ul>
Muskelglykogenosen	<ul style="list-style-type: none"><li>- GSD 3</li><li>- GSD 4</li><li>- GSD 5 (Mc-Ardle-Erkrankung)</li><li>- GSD 7 (Tarui-Erkrankung)</li></ul>
Entzündliche Muskelerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"><li>- Polymyositis / Dermatomyositis</li><li>- Einschlusskörperchenmyositis</li></ul>
Overlap-Syndrome mit Kollagenosen	

GSD: Glycogen Storage Disease. modifiziert nach [Baethmann et al., 2006].

Schließlich, aber natürlich nicht abschließend, müssen bei entsprechendem Muskelbiopsiebefund andere Myopathien, die mit vakuolären Veränderungen in der Muskelbiopsie einhergehen, in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden, insbesondere myofibrilläre Myopathien und Einschlusskörperchenmyositiden [Dalakas, 2004; Nishino, 2003].

## **1.7 Therapie**

### 1.7.1 Symptomatische Therapie

Bis zur Zulassung der Enzymersatztherapie im Jahre 2006 (s.u.) konnten Patienten mit Morbus Pompe nur symptomatisch behandelt werden.

Bezüglich der Ernährung gibt es keine allgemeingültigen Empfehlungen für Patienten mit Glykogenose Typ II. Verschiedene Studien wiesen jedoch einen um ca. 35 % gesteigerten Proteinkatabolismus bei juvenilen und adulten Patienten mit Morbus Pompe sowie einen ebenfalls um ca. 30 - 35 % gesteigerten Energieumsatz in Ruhe gegenüber gesunden Kontrollen nach [Bodamer et al., 1997]. In einer Studie mit 34 Patienten konnte bei einer proteinreichen und kohlenhydratarmen Diät kombiniert mit Training über zwei bis zehn Jahre eine Verlangsamung des Muskelkraftverlustes sowie des natürlichen Krankheitsverlaufes nachgewiesen werden, daher wird bei Vorliegen einer Skelettmypathie diese Art der Ernährung empfohlen [Slonim et al., 2007]. Eine Supplementierung mit dem im Energiehaushalt des Muskels wichtigen L-Alanin in einer Dosis von bis zu 2g/kg Körpergewicht kann zusätzlich stabilisierend hilfreich

sein [Umpleby et al., 1989; Bodamer et al., 2000; Bodamer et al., 2002]. Erste Untersuchungen zum Ernährungszustand unter Enzyersatztherapie zeigten eine Normalisierung von Energieumsatz und Muskelmetabolismus, so dass die oben genannten Ernährungsempfehlungen unter EET noch weiter zu evaluieren sind [Ravaglia et al., 2010].

Zur Behandlung der Ateminsuffizienz wird analog zu anderen neuromuskulären Erkrankungen invasive und nicht-invasive Heimbeatmung eingesetzt, wobei in der Regel mit einer nächtlichen, intermittierenden nicht-invasiven Maskenbeatmung begonnen und bei Beatmungsabhängigkeit bis zu 24 Stunden am Tag zur Anlage eines Tracheostomas geraten wird [Baethmann et al., 2006]. Auch eine physiotherapeutisch begleitete Atemtherapie sollte früh begonnen werden.

Zu den Effekten von Physiotherapie sowie physikalischer Therapie allgemein gibt es keine kontrollierten Studien, allerdings berichten Patienten nach einer stationären Kombinationsbehandlung mit Physio-, Ergo- und physikalischer Therapie von einer Verbesserung von körperlicher Leistungsfähigkeit und subjektivem Wohlbefinden [Baethmann et al., 2006]. Die Rolle der physikalischen Therapie und Physiotherapie sowie Bewegung allgemein unter Enzyersatztherapie ist zu erforschen. Ohne Frage dürfte es allerdings sein, dass eine frühe optimale Hilfsmittelversorgung sowie eine ergotherapeutische Betreuung die Lebensqualität der Patienten verbessern.

### 1.7.2 Enzyersatztherapie (EET)

Enzyersatztherapie als Behandlungsoption lysosomaler Speichererkrankungen wurde schon in den 60er Jahren von de Duve angedacht. Es folgten erste Pilotstudien mit hochgereinigtem humanen Enzym Anfang der 70er Jahre bei der Sandhoffschen Erkrankung, bei Morbus Gaucher, Morbus Fabry und Morbus Pompe. Die weltweit erste erfolgreiche Enzyersatztherapie beim Menschen wurde dann mit dem rekombinanten Enzym Glucocerebrosidase bei Morbus Gaucher etabliert [Desnick, 2004]. Mittlerweile gibt es zugelassene Enzyersatztherapien u.a. für Morbus Gaucher, Morbus Fabry, Mukopolysaccharidose Typ I, Typ II und Typ IV sowie Morbus Pompe. Herausforderung bei der Enzyersatztherapie allgemein ist, nach Identifizierung des fehlenden Enzyms, die Herstellung eines rekombinanten humanen Enzymproteins (in ausreichender Menge), das vom menschlichen Körper aufgenommen und an seinen Bestimmungsort transportiert wird und dort die Funktion des fehlenden körpereigenen Enzyms übernimmt, möglichst ohne Wirkungsverlust oder Abstoßungsreaktionen.

2006 hat die Europäische Arzneimittelbehörde auf der Basis offener klinischer Studien infantiler Morbus Pompe Patienten für Patienten aller Altersgruppen mit gesicherter Glykogenspeicherkrankheit Typ II die Anwendung von Alglucosidase alfa (Myozyme™) als sogenannte Orphan drug (Arzneimittel für seltene Krankheiten) zur langfristigen Therapie zugelassen [Kishnani et al., 2007]. Alglucosidase alfa ist das aus den neun vorherrschenden Haplotypen des GAA-Gens kodierte humane Enzym saure  $\alpha$ -Glukosidase. Es wird von der amerikanischen Firma Genzyme Corporation hergestellt, die es durch rekombinante DNA-Technologie aus chinesischen Hamsteroovarien gewinnt. [Myozyme™ prescribing information, 2009].

Wie die im rauen endoplasmatischen Retikulum synthetisierte und im Golgi-Apparat modifizierte natürliche saure  $\alpha$ -Glukosidase besitzt auch das rekombinante humane Enzym (rhGAA) den wichtigen Mannose-6-Phosphat-Rest auf der Oberfläche. Dieser Zuckerrest ist notwendig, damit die durch Infusion zugeführte und über die Blutbahn verteilte rhGAA über den Mannose-6-Phosphat-Rezeptor in die Zellen aufgenommen werden kann [Kornfeld, 1992; Hirschhorn et al., 2000; Dahms et al., 1989]. Der entstandene Enzym-Rezeptor-Komplex wird dann unter Mitwirkung verschiedener Proteine intrazellulär zu den Lysosomen transportiert und wiederum über einen Mannose-6-Phosphat-Rezeptor in die Lysosomen eingeschleust, in deren saurem Milieu das Enzym sich vom Rezeptor trennt und erst dort seine enzymatische Aktivität aufnimmt [Dahms et al., 1989; Ghosh et al., 2003, Wisselaar et al., 1993].

Erste in-vivo-Wirksamkeit der EET war in präklinischen Studien zuerst bei japanischen Wachteln und später bei  $\alpha$ -Glukosidase-Knock-out-Mäusen gezeigt worden [Kikuchi et al., 1998; Bijvoet et al., 1999; Raben et al., 2003].

Alglucosidase alfa wird als intravenöse Infusion alle 14 Tage mit einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Diese Dosierung ist deutlich höher als die Dosierung bei der Enzymersatztherapie anderer bisher behandelbarer lysosomaler Speichererkrankungen, da das rhGAA nicht nur das Kapillarendothel, sondern zusätzlich das Interstitium durchqueren muss, um zu den Zielgeweben, der Herz- und Skelettmuskulatur, zu gelangen [Baethmann et al., 2006].

50 g Trockensubstanz Alglucosidase-alfa kosten 2010 in Deutschland ca. 675,- EUR, was bei einem 70 kg schweren Patienten Jahrestherapiekosten von fast 500.000,- EUR nur für das Medikament bedeutet [<http://www.apotheke.de>].

In einer pharmakokinetischen Studie mit 15 Morbus Pompe Patienten vom infantilen Typ zeigte die rekombinante Alglucosidase alfa eine mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration von 178,2-263,7  $\mu\text{g/ml}$ . Das mittlere Verteilungsvolumen lag bei 66,2 ml/kg, die mittlere Clearance bei 21,9 ml/h pro kg, und die Eliminationshalbwertszeit lag bei 2,75 h [Fachinformation Alglucosidase-alfa, 2007].

## **2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Als Alglucosidase alfa 2006 als neues Medikament für die langfristige Enzyersatztherapie zugelassen wurde, gab es keine klinischen Daten zur Wirksamkeit bei adulten Patienten mit Glykogenose Typ II.

Auch angesichts der hohen Therapiekosten (ca. 500.000,- EUR pro Jahr pro Patient, s.o.) sollten in einer unabhängigen, multizentrischen, klinischen Studie die Wirksamkeit sowie die Verträglichkeit der EET mit Myozyme™ untersucht werden.

Dies führte zu den Fragen:

- Ist die Wirkung der EET bei adulten Morbus Pompe Patienten klinisch funktionell messbar?
- Führt langfristige EET bei adulten Morbus Pompe Patienten zu einer Verzögerung oder einem Aufhalten der Progression der Erkrankung oder gar zu einer Besserung?
- Welche Parameter eignen sich am besten zur Messung des Therapieerfolges?
- Wie wird die EET langfristig vertragen?
- Gibt es Nebenwirkungen und wenn ja welche?



### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Studie war als eine multizentrische, offene klinische Verlaufsbeobachtungsstudie über 12 Monate ausgelegt.

Anhand eines ausführlichen klinischen Protokolls wurden die Patienten vor Beginn der Therapie gründlich untersucht. Diese Untersuchungen beinhalteten einen internistischen Check-up mit körperlicher Untersuchung, Temperaturmessung, Blutdruckmessung, EKG, Echokardiographie, Lungenfunktionsuntersuchung und laborchemischer Untersuchung. Außerdem erfolgten eine komplette neurologische Untersuchung sowie ein ausführliches Aufklärungsgespräch.

Im Verlauf wurden alle 3 Monate Zwischenuntersuchungen durchgeführt sowie eine der Eingangsuntersuchung entsprechende Abschlussuntersuchung am Ende des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten.

An ihren jeweiligen betreuenden Zentren erhielten die Patienten alle 14 Tage ambulant eine Infusion des Studienmedikamentes Alglucosidase alfa von 20 mg/kg Körpergewicht. Vor der Infusion wurden jeweils Temperatur und Blutdruck gemessen bzw. erhoben sowie die Befindlichkeit der Patienten erfragt.

#### **3.2 Patienten**

Einschlusskriterien für Patienten waren:

- Erwachsene Patienten >18 Jahre zum Zeitpunkt des Studienbeginns
- Gesicherte Diagnose der Glykogenose Typ II durch mindestens zwei verschiedene biochemische Befunde der GAA-Defizienz oder genetischen Mutationsbeweis
- Betreuung an einem deutschen Zentrum

Aufgrund der bei dieser seltenen Erkrankung ohnehin geringen Prävalenz an Patienten wurde keine weitere Einschränkung vorgenommen.

Patienten wurden an den folgenden Zentren in die Studie eingeschlossen, untersucht und behandelt:

- Friedrich-Baur Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (14 Patienten)
- Metabolisches Zentrum der Johannes-Gutenberg Universität Mainz (7 Patienten)
- Neurologisches Rehabilitationszentrum Friedehorst in Bremen (6 Patienten)
- Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (4 Patienten)
- Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Bonn (4 Patienten)
- Interdisziplinäres Zentrum für Rheumatologie, Wirbelsäulenleiden und Neuromuskuläre Erkrankungen der Seidel-Klinik Bad Bellingen (3 Patienten)
- Medizinische Klinik und Poliklinik I am Universitätsklinikum Würzburg (3 Patienten)
- Universitätsklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Magdeburg (2 Patienten)
- Neurologische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (1 Patient)

Alle Patienten haben vor Beginn der Studie ihre schriftliche Einverständniserklärung abgegeben. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägungsgrade der Erkrankung konnten nicht alle Tests bei allen Patienten durchgeführt werden.

### 3.3 Klinische Untersuchungen und Tests

Die Auswahl der folgenden 10 Tests erfolgte in Anlehnung an diejenigen Tests, die in bisherigen Studien über den natürlichen klinischen Verlauf des Morbus Pompe durchgeführt worden waren.

#### 3.3.1 Arm Functional Test (AFT)

Der AFT ist ein schnell durchzuführender, grob orientierender Test, der die Funktionsfähigkeit der Arme des Patienten in vier Grade einteilt, abhängig davon welche Tätigkeit der Patient durchführen kann. Die vier Grade sind:

**Tabelle 6. Grade des AFT.**

Grad 1	Von einer Ausgangsposition aus mit seitlich an den Körper angelegten Armen mit den Handflächen zum Körper hin kann der Patient seine Arme in einem vollen Kreis abduzieren bis sie sich über seinem Kopf wieder treffen, wo sich die Handrückflächen berühren.
Grad 2	Der Patient kann die Arme nur hochheben, indem er den Arm im Ellbogengelenk beugt oder Hilfsmuskeln benutzt.
Grad 3	Der Patient kann die Hände nicht über den Kopf heben, aber er kann ein 250 ml Glas/Becher Wasser zum Mund führen (dabei darf er beide Hände benutzen, wenn nötig). Während das Glas zum Mund geführt wird, darf der Patient nicht den Kopf beugen, um das Glas zu erreichen.
Grad 4	Der Patient kann seine Hände zum Mund führen, aber er kann kein 250 ml Glas/Becher Wasser zum Mund führen.

#### 3.3.2 Walton & Gardner-Medwin Scale (WGMS)

Die 1974 von J. Walton und D. Gardner-Medwin entwickelte Einteilung WGMS besteht aus 11 Graden, welche die Ganzkörperbewegungsfähigkeit von unauffälliger Klinik bis hin zu Bettlägerigkeit klassifiziert. Die Grade lauten wie folgt:

**Tabelle 7. Grade des WGMS.**

Grad 0	Präklinisch. Alle Aktivitäten möglich.
Grad 1	Patient geht normal, aber kann nicht frei rennen.
Grad 2	Sichtbarer Haltungs- oder Gangfehler. Kann Treppen steigen ohne das Geländer zu benutzen.
Grad 3	Kann Treppen nur mit Benutzung des Geländers steigen.
Grad 4	Geht ohne Gehhilfe. Kann keine Treppe mehr steigen.
Grad 5	Geht ohne Gehhilfe. Kann nicht von einem Stuhl aufstehen.
Grad 6	Kann nur mit Gehhilfe gehen.

Grad 7	Kann nicht gehen. Sitzt aufrecht im Stuhl. Kann den Rollstuhl selber rollen und normal essen und trinken.
Grad 8	Sitzt nicht unterstützt im Stuhl. Kann den Rollstuhl nicht selber rollen oder alleine aus einem Glas trinken.
Grad 9	Braucht Unterstützung, um aufrecht im Stuhl zu sitzen oder kann weder alleine essen noch trinken ohne Unterstützung.
Grad 10	Patient ist an das Bett gebunden und benötigt Hilfe bei allen Tätigkeiten.

Die Zuteilung der Patienten zu den Graden erfolgt aufgrund der klinischen Untersuchung.

### 3.3.3 Timed Function Test: Aufstehen aus dem Liegen

Es wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um aus einer liegenden Position so schnell wie möglich aufzustehen.

### 3.3.4 Timed Function Test: 4 Treppenstufen steigen

Es wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um auf einer Treppe 4 Stufen so schnell wie möglich hinauf zu steigen.

### 3.3.5 Timed Function Test: 10 Meter gehen

Es wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um 10 Meter so schnell wie möglich gehend oder laufend zurückzulegen.

### 3.3.6 Timed Function Test: 6 Minuten gehen

Auf einer definierten Strecke wird die Gehstrecke in Metern gemessen, die der Patient innerhalb von 6 Minuten zurücklegen kann, wenn er so schnell geht oder läuft, wie es ihm möglich ist.

### 3.3.7 MRC Summenscore

Die Muskelkraft in einzelnen Muskeln bzw. definierten Muskelgruppen wurde gemäß des Medical Research Council (MRC-Scale) [MRC Research Council, 1976] in den Kraftgraden von 0-5 manuell gemessen, wobei

Kraftgrad 5 = volle Kraft

Kraftgrad 4 = Bewegung gegen leichten Widerstand möglich

Kraftgrad 3 = Bewegung gegen die Schwerkraft möglich

Kraftgrad 2 = Bewegung nur unter Aufhebung der Schwerkraft möglich

Kraftgrad 1 = sichtbare Muskelkontraktion ohne Bewegung

Kraftgrad 0 = keine Muskelaktivität

ist.

Gemessen wurden Rumpfmuskulatur, Nackenbeuger und Nackenstrecker sowie beidseits M. deltoideus, M. biceps brachii, M. brachioradialis, M. triceps brachii, Handbeuger, Handstrecker, Fingerbeuger, Fingerstrecker, M. quadriceps femoris, M. iliopsoas, M. gluteus maximus, ischiocrurale Muskulatur, M. tibialis anterior und M. gastrocnemius.

Aus den Werten wurde ein Summenscore gemäß der Formel des Medical Research Council gebildet:

$$\text{MRC Summenscore} = \frac{\text{Summe der gemessenen Kraftgrade} \times 100}{\text{Zahl der gemessenen Muskeln} \times 10}$$

Wie aus der Formel ersichtlich wird, kann der Summenscore auch gebildet werden, wenn nicht alle Muskeln respektive Muskelgruppen gemessen wurden.

Der maximal erreichbare Summenscore beträgt 50, der minimal erreichbare 0.

### 3.3.8 Lungenfunktionsprüfung

Die Prüfung der Lungenfunktion erfolgte standardisiert spirometrisch im Sitzen als Messung der Vitalkapazität (VK). Zum Vergleich der Vitalkapazitäten wurden nicht die absoluten Volumina herangezogen, sondern der Prozentwert der Ist-Vitalkapazität in Bezug auf die alters- und geschlechtsspezifische Soll-Vitalkapazität.

### 3.3.9 Laborparameter

Es wurden vor Beginn der Studie bei der allgemeinen Untersuchung der Patienten verschiedene Laborparameter bestimmt. Im Hinblick auf die hier untersuchte Muskelerkrankung wurde im Verlauf nur die Gesamt-Kreatinkinase (CK) betrachtet.

Die Normwerte für die Gesamt-CK (bei 25 °C) betragen bei Erwachsenen:

- für Männer:  $\leq 170$  U/Liter
- für Frauen:  $\leq 145$  U/Liter [Ilmöhl, 2005]

Die CK ist ein Enzym, welches die Abspaltung des Phosphatrestes vom Creatinphosphat katalysiert und so der Energiegewinnung dient. Sie kommt in abnehmender Konzentration in Skelettmuskulatur, Herzmuskel und glatter Muskulatur vor und wird daher neben der Herzinfarkt Diagnostik am zweithäufigsten zur Diagnostik von Skelettmuskelerkrankungen bestimmt [Ilmöhl, 2005].

### 3.3.10 36-Item Short Form (SF-36)

Der 36 Fragen umfassende Fragebogen SF-36 ist das 1992 von Ware und Sherbourne autorisierte Produkt einer Teamarbeit im Rahmen der Medical Outcomes Study. Er ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität von Patienten ab 14 Jahren. Er erfasst 8 Dimensionen, die sich konzeptionell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Aus diesen 8 Items werden Punktzahlen errechnet [Bullinger et al., 1998].

Der Fragebogen wurde den Patienten bei Eingangsuntersuchung, Zwischenuntersuchungen und Abschlussuntersuchung zum selbständigen Ausfüllen vorgelegt.

### **3.4 Statistische Analyseverfahren**

Aufgrund der unterschiedlichen Schwere der Krankheitsausprägung konnten nicht alle Tests bei allen Patienten durchgeführt werden, daher variiert die Anzahl der teilnehmenden Patienten pro Test und ist bei jeder Untersuchung angegeben..

Einteilung in Untergruppen war nur mit einer Minderzahl der Daten möglich.

Der nichtparametrische Wilcoxon Test für paarige Daten wurde angewandt, da die Verteilung der Daten nicht symmetrisch und nicht linear war. Es wurde das Programm Analyse-it Version 2.12 für Microsoft Excel verwendet. p-Werte  $\leq 0,05$  wurden als signifikant betrachtet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Kollektivbeschreibung

An der Studie nahmen 44 enzymatisch und molkulargenetisch gesicherte Patienten mit Morbus Pompe teil. Die Patientendemographie und körperlichen Charakteristika zu Beginn der Studie können Tabelle 8 entnommen werden.

**Tabelle 8. Patientendemographie und körperliche Charakteristika zu Beginn der Studie.**

Kenngröße	Statistik	Resultat
Anzahl teilnehmender/ingeschriebener Patienten		N = 44
Geschlecht	n	44
Männlich	n (%)	24 (54,5)
Weiblich	n (%)	20 (45,5)
Hautfarbe	n	44
Weiß	n (%)	44 (100)
Alter zu Beginn (Jahre)	n	44
	Durchschnitt	48,9
	SD	12,9
	Median	46,5
	Min, Max	21; 69
Altersgruppen zu Beginn (Jahre)	n	44
≥ 18 to < 40	n (%)	9 (20,5)
≥ 40 to < 60	n (%)	24 (54,5)
≥ 60	n (%)	11 (25,0)
<b>Körperliche Charakteristika zu Beginn</b>		
Beatmungsbedürftige Atmungsbeeinträchtigung	n (%)	18 (40,9)
Invasive Beatmung	n (%)	2 (4,5)
Nicht-invasive Beatmung (Atemmaske)	n (%)	16 (36,4)
Beeinträchtigung beim Gehen	n (%)	17 (38,6)
Rollstuhlgebunden	n (%)	7 (15,9)
Benutzung einer Gehhilfe	n (%)	10 (22,7)
Skoliose	n (%)	21 (47,7)

### 4.2 Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen und Tests

#### 4.2.1 Arm Functional Test (AFT)

Für diesen Test liegen Daten von 34 Patienten vor. Tabelle 9 zeigt die individuellen Daten, Graphik 10 einen Überblick über die Ergebnisse bei diesem Test.

Insgesamt erreichten bei der Eingangsuntersuchung 23 von 34 Patienten einen Grad 2 oder besser, bei der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten waren es 27 von 34 Patienten. Die durchschnittliche Verbesserung betrug 0,18 Grad. Als Sonderfall kann ein Patient bezeichnet

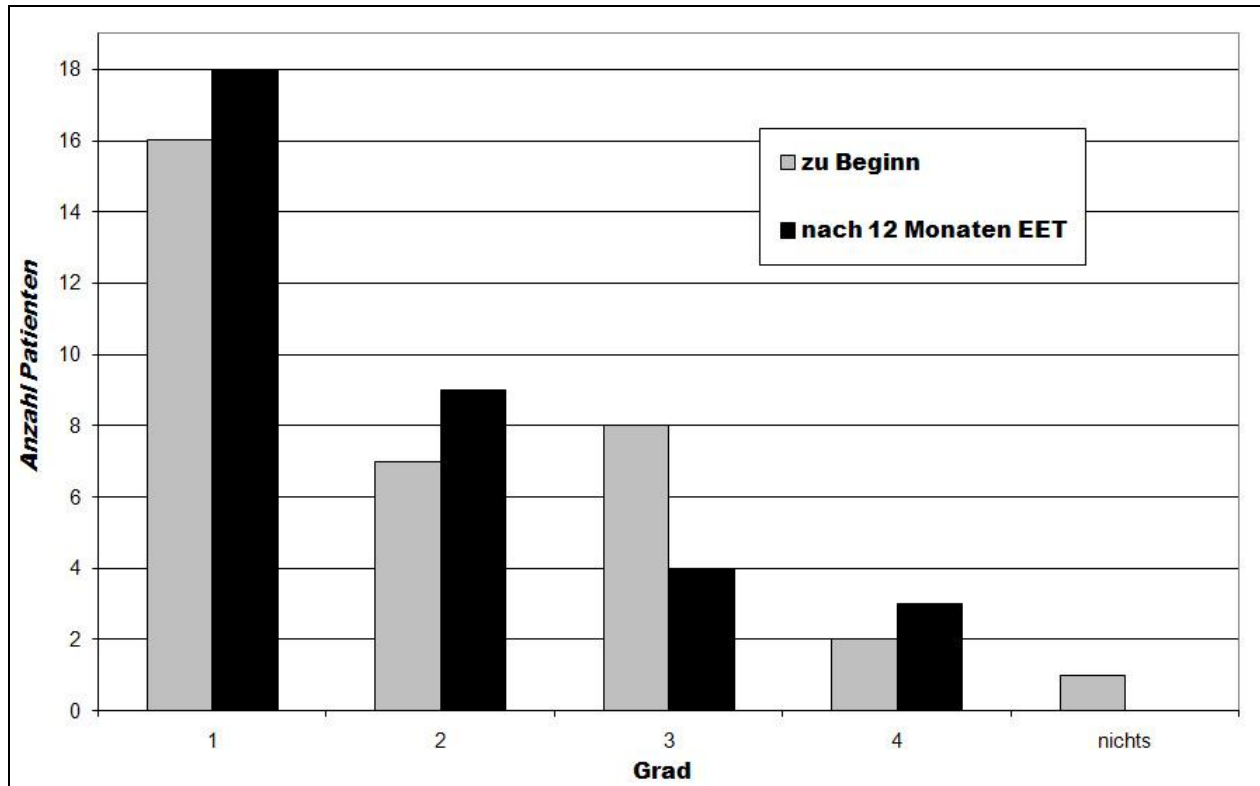
werden, der bei der Eingangsuntersuchung den Arm gar nicht zum Mund führen konnte und es bei der Abschlussuntersuchung zu einem Grad 4 schaffte. Aufgrund dieser Sonderkonstellation, die durch die Gradeinteilung des AFT numerisch nicht darstellbar ist, wurde dieser Patient bei den statistischen Berechnungen nicht berücksichtigt.

Der Test ergab den Trend zu einer milden allgemeinen Verbesserung, wobei sich insgesamt drei Patienten verschlechterten und 31 verbesserten oder auf den gleichen Grad erreichten. Diese Veränderung erzielte mit einem p-Wert von 0,109 kein signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 9. Daten des AFT zu Beginn und nach 12 Monaten der EET.**

<b>Patient #</b>	<b>Grad nach AFT zu Beginn</b>	<b>Grad nach AFT nach 12 Monaten</b>	<b>Veränderung</b>
1	Keine Bewegung	4	Verbesserung
2	2	2	Gleich
3	4	2	2 Grad besser
4	3	2	1 Grad besser
5	1	1	Gleich
6	2	1	1 Grad besser
7	3	2	1 Grad besser
8	1	1	Gleich
9	2	2	Gleich
10	1	1	Gleich
11	1	1	Gleich
12	3	4	1 Grad schlechter
13	2	1	1 Grad besser
14	3	2	1 Grad besser
15	3	3	Gleich
16	1	1	Gleich
17	3	3	Gleich
18	1	1	Gleich
19	1	1	Gleich
20	1	2	1 Grad schlechter
21	1	1	Gleich
22	2	3	1 Grad schlechter
23	3	3	Gleich
24	4	4	Gleich
25	1	1	Gleich
26	2	2	Gleich
27	3	2	1 Grad besser
28	1	1	Gleich
29	1	1	Gleich
30	1	1	Gleich
31	1	1	Gleich
32	2	1	1 Grad besser
36	1	1	Gleich
37	1	1	Gleich

**Graphik 10. Arm Functional Test: Verteilung der Grade nach AFT vor (Beginn) und nach 12 Monaten EET.**



#### 4.2.2 Walton & Gardner-Medwin Scale (WGMS)

Für diesen Test liegen Daten von 41 Patienten vor. Tabelle 10 zeigt die individuellen Daten, Graphik 11 einen Überblick über die Ergebnisse bei diesem Test.

Bei der Eingangsuntersuchung konnten 24 von 41 Patienten ohne Gehhilfe gehen, das heißt sie hatten beim WMGS einen Grad 5 oder besser. Nach 12 Monaten Behandlung erreichten 26 von 41 Patienten einen Grad 5 oder besser.

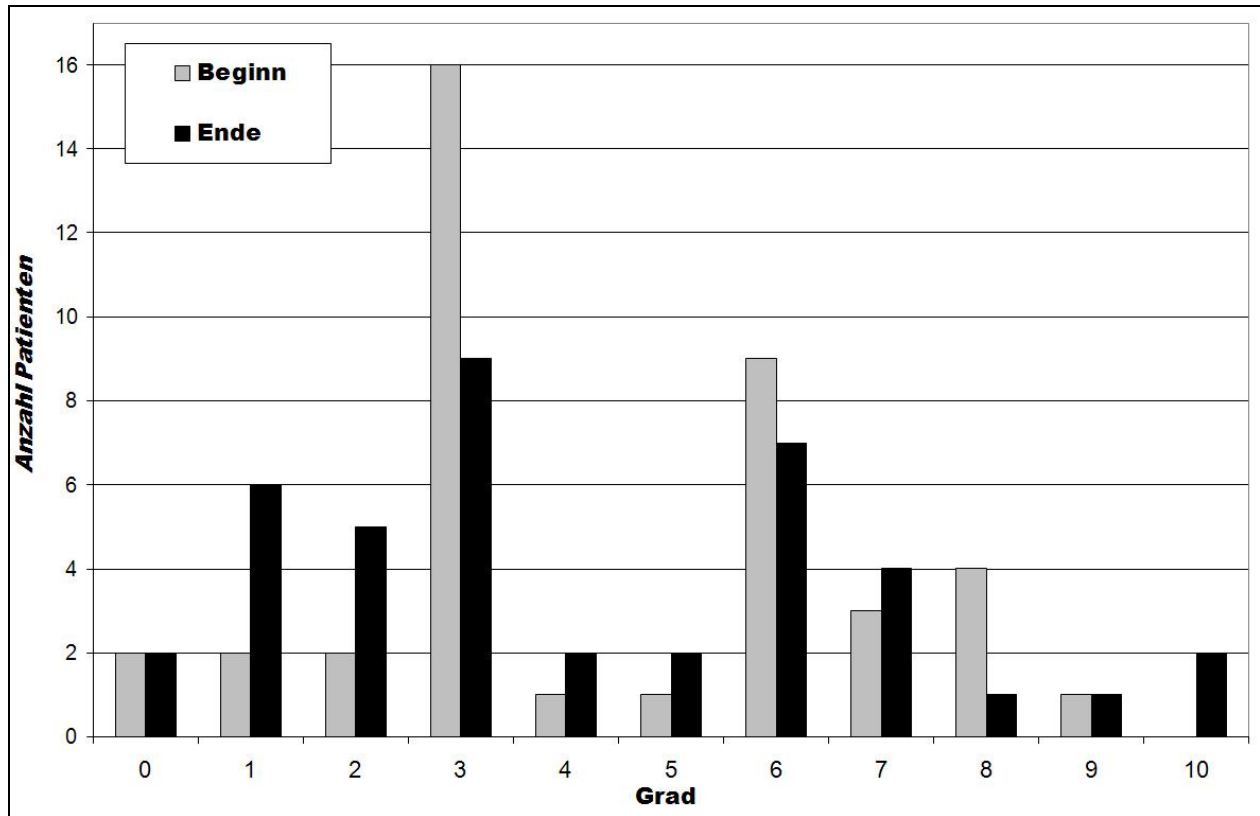
Insgesamt ergab sich auch bei diesem Test ein milder, nicht signifikanter Trend ( $p$ -Wert = 0,074) zu einer Verbesserung des Grades, den die Patienten bei diesem Test erreichten. Die durchschnittliche Verbesserung betrug 0,27 Grad. Vier Patienten verschlechterten sich und 37 waren stabil oder verbesserten sich.



**Tabelle 10. Resultate des WMGS zu Beginn und nach 12 Monaten der EET.**

<b>Patient #</b>	<b>Grad nach WGMS zu Beginn</b>	<b>Grad nach WGMS nach 12 Monaten</b>	<b>Veränderung</b>
1	8	10	2 Grad schlechter
2	6	6	Gleich
3	8	7	1 Grad besser
4	7	7	Gleich
5	6	6	Gleich
6	6	5	1 Grad besser
7	3	1	2 Grad besser
8	3	1	2 Grad besser
9	3	4	1 Grad schlechter
10	0	0	Gleich
11	6	5	1 Grad besser
12	7	10	3 Grad schlechter
13	3	1	2 Grad besser
14	8	7	1 Grad besser
15	9	9	Gleich
16	2	1	1 Grad besser
17	6	6	Gleich
18	1	1	Gleich
19	3	3	Gleich
20	3	3	Gleich
21	6	6	Gleich
22	3	4	1 Grad schlechter
23	7	7	Gleich
24	8	8	Gleich
25	3	3	Gleich
26	6	6	Gleich
27	5	3	2 Grad besser
28	3	2	1 Grad besser
29	2	2	Gleich
30	1	1	Gleich
31	3	2	1 Grad besser
32	3	2	1 Grad besser
36	3	3	Gleich
37	3	2	1 Grad besser
38	4	3	1 Grad besser
39	0	0	Gleich
40	3	3	Gleich
41	6	6	Gleich
42	3	3	Gleich
43	6	6	Gleich
44	3	3	Gleich

**Graphik 11. WMGS: Verteilung der Grade nach WGMS vor (Beginn) und nach (Ende) 12 Monaten EET.**



#### 4.2.3 Timed Function Test: Aufstehen aus dem Liegen

Für diesen Test liegen Daten von 33 Patienten vor, von denen vier zu Beginn des Beobachtungszeitraums und fünf am Ende des Beobachtungszeitraums nicht in der Lage waren den Test durchzuführen. Für die statistischen Berechnungen standen daher nur Daten von 28 Patienten zur Verfügung. Tabelle 11 zeigt die individuellen Daten, in Graphik 12 findet sich der Median der Veränderung bei diesem Test.

**Tabelle 11: Timed Function Test: Aufstehen aus dem Liegen: Ergebnisse in Sekunden zu Beginn und nach 12 Monaten EET.**

Patient #	Zeit (in sec.) zu Beginn	Zeit (in sec.) nach 12 Monaten	Veränderung (in sec.)
3	3,50	7,85	+4,35
4	14,29	7,85	-6,44
5	12,38	7,20	-5,18
6	7,90	12,63	+4,73
7	8,30	5,33	-2,97
8	2,35	2,70	+0,35
9	19,25	16,78	-2,47
10	2,59	2,38	-0,21
11	7,10	5,81	-1,29
13	7,66	3,30	-4,36
18	2,00	4,00	+2,00
19	13,00	8,00	-5,00
21	7,00	7,00	±0,00
22	6,00	6,00	±0,00
25	4,00	4,00	±0,00
26	16,00	15,00	-1,00
28	7,56	5,18	-2,38
30	6,00	6,91	+0,91
31	5,44	4,85	-0,59
32	8,72	7,37	-1,35
33	25,00	13,00	-12,00
34	4,00	4,00	±0,00
35	16,00	12,00	-4,00
36	8,00	5,00	-3,00
37	6,70	6,00	-0,70
38	12,00	18,00	+6,00
39	5,50	4,50	-1,00
42	6,00	5,00	-1,00

sec. = Sekunden

Zusammenfassend verbesserten 18 von 28 Patienten ihre Zeit, 4 blieben genau gleich und 6 verschlechterten sich. Durchschnittlich waren die Patienten nach 12 Monaten 1,31 Sekunden schneller bei diesem Test (Median -1,33) und mit einem p-Wert von 0,034 im Wilcoxon-Test erreichten die Ergebnisse dieses Tests eine Signifikanz zu Alpha = 0,05.

#### 4.2.4 Timed Function Test: 4 Treppenstufen steigen

Für diesen Test liegen Daten von 31 Patienten vor, von denen elf zu Beginn des Beobachtungszeitraums und zehn zu Ende des Beobachtungszeitraums nicht in der Lage waren den Test durchzuführen. Für die statistischen Berechnungen standen daher nur Daten von 20 Patienten zur Verfügung. Tabelle 12 zeigt die individuellen Daten, in Graphik 12 findet sich der Median der Veränderung bei diesem Test.

**Tabelle 12: Timed Function Test: 4 Treppenstufen steigen: Ergebnisse in Sekunden zu Beginn und nach 12 Monaten EET.**

Patient #	Zeit (in sec.) zu Beginn	Zeit (in sec.) nach 12 Monaten	Veränderung (in sec.)
8	4,58	2,85	-1,73
9	6,41	8,39	+1,98
10	1,67	2,13	+0,46
11	7,62	9,52	+1,90
18	1,00	2,00	+1,00
19	3,00	3,00	±0,00
20	5,00	4,00	-1,00
21	7,00	8,00	+1,00
25	6,00	6,00	±0,00
30	2,24	2,75	+0,51
33	14,00	13,00	-1,00
34	12,00	3,00	-9,00
35	17,00	8,00	-9,00
36	5,00	3,00	-2,00
37	4,36	4,50	+0,14
39	2,50	2,50	±0,00
40	4,00	4,00	±0,00
42	3,00	2,00	-1,00
43	8,00	5,00	-3,00
44	8,30	5,70	-2,60

sec. = Sekunden

Zusammenfassend verbesserten neun von 20 Patienten ihre Zeit, vier blieben genau gleich und sieben verschlechterten sich. Durchschnittlich waren die Patienten nach 12 Monaten 1,17 Sekunden schneller bei diesem Test (Median -1,00). Die Veränderung ist mit einem p-Wert von 0,144 ist nicht signifikant.

#### 4.2.5 Timed Function Test: 10 Meter gehen

Für diesen Test liegen Daten von 33 Patienten vor, von denen zehn zu Beginn des Beobachtungszeitraums und neun zu Ende des Beobachtungszeitraums nicht in der Lage waren den Test durchzuführen. Für die statistischen Berechnungen standen daher nur Daten von 23 Patienten zur Verfügung. Tabelle 13 zeigt die individuellen Daten, in Graphik 12 findet sich der Median der Veränderung bei diesem Test.

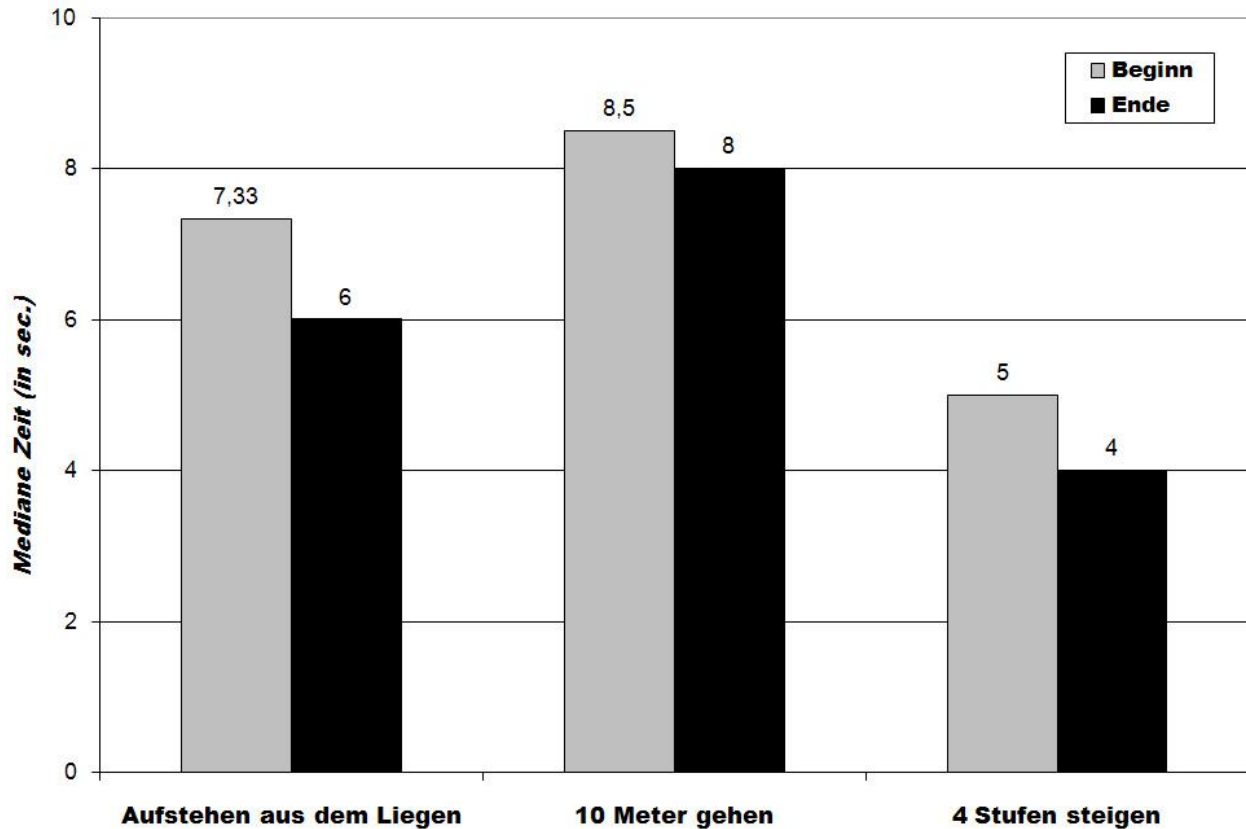
Zusammenfassend verbesserten elf von 23 Patienten ihre Zeit, vier blieben genau gleich und acht verschlechterten sich. Durchschnittlich waren die Patienten nach 12 Monaten 0,32 Sekunden langsamer bei diesem Test (Median -0,50). Der p-Wert von 0,738 ist nicht signifikant.

**Tabelle 13: Timed Function Test: 10 Meter gehen: Ergebnisse in Sekunden zu Beginn und nach 12 Monaten EET.**

Patient #	Zeit (in sec.) zu Beginn	Zeit (in sec.) nach 12 Monaten	Veränderung (in sec.)
8	1,84	7,14	+5,30
9	10,71	13,96	+3,25
10	3,65	3,47	-0,18
11	9,30	14,81	+5,51
18	5,00	4,00	-1,00
19	10,00	7,00	-3,00
20	9,00	9,00	±0,00
21	16,00	21,00	+5,00
25	8,00	8,00	±0,00
26	9,00	8,00	-1,00
28	6,06	5,32	-0,74
30	6,28	5,32	-0,96
31	5,66	4,94	-0,72
33	28,00	32,00	+4,00
34	7,00	9,00	+2,00
35	17,00	11,00	-6,00
36	10,00	7,50	-2,50
37	8,50	10,50	+2,00
38	8,00	8,00	±0,00
39	7,00	6,50	-0,50
41	19,00	15,00	-4,00
42	7,00	7,00	±0,00
43	13,00	14,00	+1,00

sec. = Sekunden

**Graphik 12: Median der Zeiten der Timed Function Tests „Aufstehen aus dem Liegen“, „4 Treppenstufen steigen“ und „10 Meter gehen“ vor Therapiebeginn und nach 12 Monaten EET.**



#### 4.2.6 Timed Function Test: 6 Minuten gehen

Für diesen Test liegen Daten von 33 Patienten vor, von denen neun zu Beginn des Beobachtungszeitraums und zehn zu Ende des Beobachtungszeitraums nicht in der Lage waren den Test durchzuführen bzw. zu vollenden. Für die statistischen Berechnungen standen daher nur Daten von 23 Patienten zur Verfügung. Tabelle 14 zeigt die individuellen Daten, Graphik 13 einen Überblick über die individuell veränderte Gehstrecke.

Die durchschnittliche in den 6 Minuten von den Patienten zurückgelegte Gehstrecke betrug 337,43 m (SD = ± 147,26 m; Median = 337,50 m) vor Gabe des Studienmedikamentes und 387,09 m (SD = ±155.65 m; Median = 409.00 m) nach zwölf Monaten EET. Die durchschnittliche Steigerung der Gehstrecke des Gesamtkollektivs betrug 49,65 m (14,7 %). Damit erreicht dieser Test mit einem p-Wert von 0,026 eine signifikantes Ergebnis zu Alpha = 0,05.

Eine Untergruppe von 5 Patienten aus einem Behandlungszentrum wurde zusätzlich gesondert betrachtet. Diese Patienten trainierten regelmäßig während der Infusionsbehandlungen mit dem Studienmedikament mindestens eine Stunde auf einem Fahrradergometer. Drei von ihnen hatten außerdem regelmäßige Physiotherapie, welche Gehtraining und Übungen zur Stärkung der Muskulatur beinhaltete. Bei dieser Untergruppe betrug die durchschnittliche Gehstrecke zum

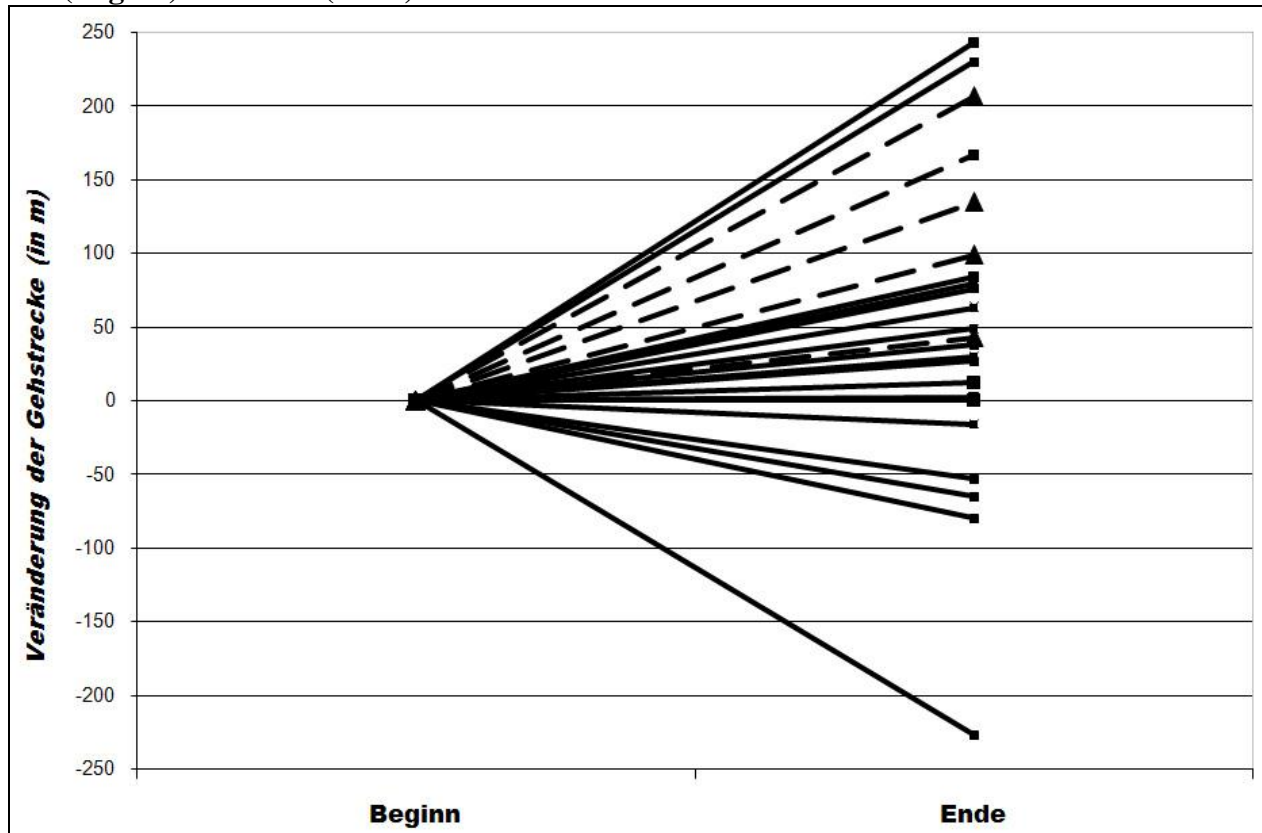
Studienbeginn 380,20 m (SD = ± 114,52 m; Median = 387,00 m) und nach 12 Monaten EET 510,20 m (SD = ± 106,73 m; Median = 544,00 m). Dieses entspricht einer Steigerung der Gehstrecke um durchschnittlich 130,00 m (34,2 %). Der p-Wert des Ergebnisses der kleinen Untergruppe ist 0,063 und damit aufgrund der Gruppengröße nicht signifikant.

**Tabelle 14: Timed Function Test: 6 Minuten gehen: Ergebnisse in Meter zu Beginn und nach 12 Monaten EET.**

<b>Patient #</b>	<b>Gehstrecke (in m) zu Beginn</b>	<b>Gehstrecke (in m) nach 12 Monaten</b>	<b>Veränderung (in m)</b>
17	116,0	200,0	+84,0
18	760,0	680,0	-80,0
19	237,0	480,0	+243,0
20	390,0	392,0	+2,0
22	347,0	120,0	-227,0
25	387,0	414,0	+27,0
26	296,0	372,0	+76,0
27*	205,0	304,0	+99,0
28*	412,5	579,0	+166,5
30*	387,0	522,0	+135,0
31*	559,0	602,0	+43,0
32*	337,5	544,0	+206,5
33	170,0	117,0	-53,0
34	365,0	300,0	-65,0
35	152,0	190,0	+38,0
36	220,0	450,0	+230,0
38	330,0	409,0	+79,0
39	495,0	525,0	+30,0
40	405,0	454,0	+49,0
41	162,0	225,0	+63,0
42	510,0	510,0	±0,0
43	263,0	247,0	-16
44	255,0	267,0	+12,0

\*= Patienten mit Fahrradergometertraining; m = Meter

**Graphik 13: Timed Function Test „6 Minuten gehen“: Veränderung der Gehstrecke (in m) vor (Beginn) und nach (Ende) zwölf Monaten EET.**



Gestrichelte Linien = Patienten mit Fahrradergometertraining.

#### 4.2.7 MRC Summenscore

Die Muskelstärke wurde manuell mit Hilfe des MRC-Summscores bestimmt. Für diesen Test liegen Daten von 34 Patienten vor, welche Tabelle 15 zu entnehmen sind.

Durchschnittlich erreichten die Patienten einen Punktwert von 41,6 Punkten (SD =  $\pm 5,9$ ; Median = 43,6) vor EET und 41,90 Punkten (SD =  $\pm 6,6$ ; Median = 44,3) nach 12 Monaten EET. Die durchschnittliche Veränderung betrug +0,29 Punkte. Dabei verbesserten 18 Patienten ihren Punktwert wohingegen 16 sich verschlechterten. Mit einem p-Wert von 0,317 ist das Ergebnis dieses Tests nicht signifikant.



**Tabelle 15: Ergebnisse des MRC Summscore Beginn und nach 12 Monaten EET.**

<b>Patient #</b>	<b>MRC-Summscore zu Beginn (in Punkten)</b>	<b>MRC-Summscore nach 12 Monaten (in Punkten)</b>	<b>Veränderung (in Punkten)</b>
2	47,00	45,45	-1,55
3	41,66	36,36	-5,30
4	41,41	39,10	-2,31
5	45,45	44,55	-0,90
6	44,20	39,40	-4,80
7	48,49	46,51	-1,98
8	41,28	45,45	+4,17
9	46,38	44,06	-2,32
10	46,97	49,33	+2,36
11	41,62	46,33	+4,71
12	32,50	35,15	+2,65
14	33,66	37,57	+3,91
15	38,57	41,71	+3,14
16	49,65	50,00	+0,35
17	43,33	45,00	+1,67
18	48,66	48,00	-0,66
19	44,66	48,00	+3,34
20	38,00	37,66	-0,34
21	44,66	37,00	-7,66
22	45,53	35,77	-9,76
23	29,38	25,62	-3,76
24	27,38	27,20	-0,18
25	46,33	47,33	+1,00
26	44,00	42,30	-1,70
27	33,80	38,00	+4,20
28	41,50	45,40	+3,90
29	38,80	47,00	+8,20
30	46,60	48,50	+1,90
31	44,60	48,90	+4,30
32	45,10	48,50	+3,40
36	39,00	47,20	+8,20
37	30,83	26,67	-4,16
42	50,00	43,80	-6,20
44	35,38	37,26	+1,88

#### 4.2.8 Lungenfunktionsprüfung

Die für diesen Test vorliegenden Daten der Vitalkapazität von 33 Patienten können Tabelle 16 entnommen werden. Die Durchschnittsvitalkapazität zu Beginn der Studie betrug 69,6 % der Soll-VK (SD = ± 28,1 %; Median = 69,0 %) und die Spanne reichte von Min. = 26,1 % bis Max. = 120,0 %. Mit einer durchschnittlichen Verbesserung der Werte um 0,5 % blieben die

durchschnittlichen Kollektivwerte trotz interindividueller Veränderungen nach 12 Monaten EET fast unverändert mit einem Durchschnittswert von 70,0 % der Soll-VK (SD = ± 26,9 %; Median = 68,0 %, Min. = 21,0 %; Max. = 107,9 %), wobei das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,929 keine signifikante Änderung ergibt.

**Tabelle 16: Ergebnisse des Vitalkapazitätsmessung in % der Soll-Vitalkapazität zu Beginn und nach 12 Monaten EET.**

<b>Patient #</b>	<b>VK zu Beginn (in % der Soll-VK)</b>	<b>VK nach 12 Monaten (in % der Soll-VK)</b>	<b>Veränderung (in % der Soll-VK)</b>
2	58,5	53,7	-4,8
5	103,3	107,9	+4,6
6	66,7	99,1	+32,4
7	45,2	46,1	+0,9
8	103,4	88,1	-15,3
9	43,9	33,8	-10,1
10	70,1	73,0	+2,9
11	93,8	101,6	+7,8
13	66,8	72,2	+5,4
14	71,6	66,7	-4,9
15	12,3	13,3	+1,0
16	111,4	104,3	-7,1
17	35,0	34,7	-0,3
18	81,3	96,7	+15,4
19	69,0	62,0	-7,0
20	58,5	58,8	+0,3
21	92,2	73,0	-19,2
22	26,1	21,0	-5,1
24	29,0	41,0	+12,0
25	84,6	73,9	-10,7
26	88,9	82,9	-6,0
29	64,0	53,0	-11,0
30	119,0	123,0	+4,0
33	79,4	83,2	+3,8
34	55,0	52,8	-2,2
35	63,2	65,6	+2,4
38	76,0	68,0	-8,0
39	101,0	103,0	+2,0
40	98,0	100,0	+2,0
41	33,0	47,0	+14,0
42	120,0	105,0	-15,0
43	33,0	43,0	+10,0
44	43,0	64,0	+21,0

#### 4.2.9 Laborparameter

Für die Gesamt-Kreatinkinase (CK) liegen Daten von 39 Patienten vor. Tabelle 17 zeigt die individuellen Daten, Graphik 14 zeigt die Veränderung der CK-Werte.

Unter Zugrundelegen der Normwerte (für Männer:  $\leq 170$  U/Liter; für Frauen:  $\leq 145$  U/Liter) zeigten sich Werte im Normbereich bei vier Patienten (je zwei Männer und zwei Frauen) zu Beginn der Studie und bei sechs Patienten (je drei Männer und drei Frauen) nach zwölf Monaten EET. Interindividuell waren die Werte sehr heterogen, reichend von Werten im Normbereich bis hin zu über elffach erhöhten Werten zu Beginn. Der höchste Werte nach Ende des Beobachtungszeitraum war ein fast achtfach erhöhter Wert. Aufgrund der geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Normwerte wird das Geschlecht bei dieser Auswertung mit aufgezeigt.

**Tabelle 17: Laborwerte CK zu Beginn und nach 12 Monaten EET.**

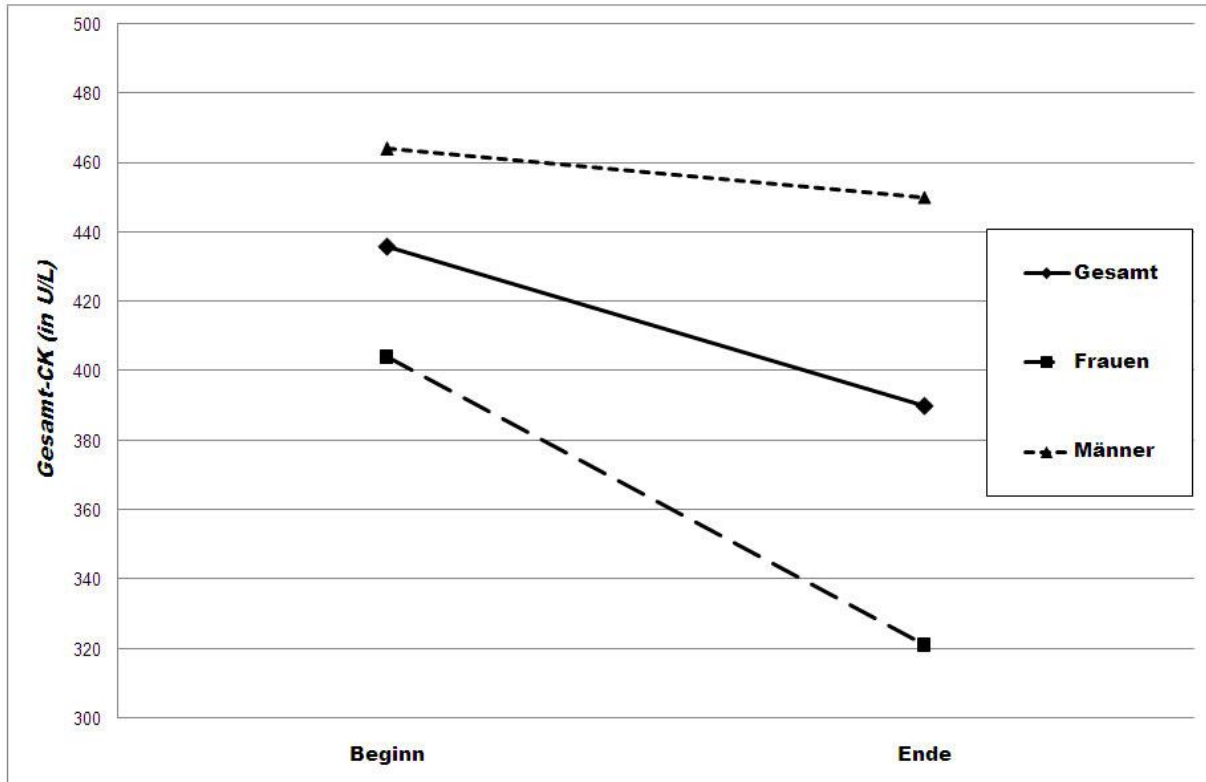
Patient #	Geschlecht	Gesamt-CK zu Beginn (in U/L)	Gesamt-CK nach 12 Monaten (in U/L)	Veränderung der CK-Werte (in U/L)
1	♂	91	77	-14
2	♂	352	358	+6
3	♂	352	350	-2
4	♂	280	268	-12
5	♀	330	275	-55
6	♀	225	75	-150
7	♂	663	559	-104
8	♀	201	199	-2
9	♂	259	224	-35
10	♂	1.894	1.162	-732
11	♀	199	141	-58
12	♀	122	141	+19
13	♀	1.040	982	-58
14	♀	240	204	-36
15	♂	657	593	-64
16	♂	190	305	+115
17	♀	561	294	-267
18	♂	387	429	+42
19	♂	429	305	-124
20	♀	453	211	-242
21	♀	226	271	+45
22	♂	264	287	+23
23	♀	162	182	+20
24	♂	230	202	-28
25	♂	62	61	-1

27	♂	235	122	-113
28	♂	490	1.321	+831
29	♀	50	256	+206
30	♀	533	472	-61
31	♂	734	938	+204
32	♂	567	454	-113
37	♀	394	302	-92
38	♂	777	597	-180
39	♀	1.012	721	-291
40	♀	763	546	-217
41	♀	378	246	-132
42	♀	376	262	-114
43	♂	447	365	-82
44	♂	387	465	+78

♂ = männlich; ♀ = weiblich; U = Unit; L = Liter

Bei einem Durchschnittswert von 436 U/L (SD ± 335; Median 376) zu Beginn der Studie sowie 390 U/L (SD ± 288; Median 294) nach 12 Monaten EET verbesserten sich insgesamt die Werte von 28 Patienten wohingegen sich die Werte von elf Patienten verschlechterten. Damit verbesserten sich die Werte mit einem p-Wert von 0,010 signifikant. Dabei konnte keine Korrelation zwischen Schweregrad der Erkrankung und Level der Gesamt-CK gefunden werden. Bei den 18 Frauen betrug der Durchschnittswert zu Beginn der Studie 404 U/L (SD ± 278; Median 330) und nach 12 Monaten EET 321 U/L (SD ± 226; Median 259). In dieser Untergruppe ist die Veränerung der Werte also mit einem p-Wert von 0,006 als signifikant zu betrachten. Die 21 Männer erreichten zu Studienbeginn einen Durchschnittswert von 464 U/L (SD ± 374; Median 387) und nach 12 Monaten Therapie mit dem Studienmedikament einen Durchschnittswert von 450 U/L (SD ± 331; Median 358). Mit einem p-Wert = 0,304 ist die Abnahme des CK-Levels in der Untergruppe der Männer nicht als signifikant zu betrachten.

**Graphik 14: Laborwerte Gesamt-CK: Veränderung des durchschnittlichen Gesamt-CK-Wertes vor (Beginn) und nach (Ende) zwölf Monaten EET.**



#### 4.2.10 36-Item Short Form (SF-36)

Aufgrund der größtenteils unvollständig ausgefüllten Fragebogen war eine statistische Auswertung nicht möglich. Die formale Auswertung zeigte aber, dass sich wenig intraindividuelle Veränderungen ergeben haben.

### **4.3 Nebenwirkungen**

Insgesamt wurde die Infusionstherapie mit dem Studienmedikament gut vertragen. Die Nebenwirkungen, die während der 12 Monate der EET auftraten, können größtenteils als mild bis moderat beschrieben werden. Im Einzelnen:

Vier Patienten zeigten leichte allergische Reaktionen während oder bis zu sechs Stunden nach der Infusion. Diese allergischen Reaktionen beinhalteten die folgenden Symptome:

- Erythem
- Tachykardie
- Hypotonie
- Abfall der Sauerstoffsättigung
- Exanthem
- Globusgefühl
- Juckreiz
- Urtikaria

- Ödem

Alle diese Symptome sprachen komplett auf die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden an.

Drei andere Patienten erhielten von vorneherein vorsichtshalber regelmäßig Antihistaminika vor der Infusion mit dem Studienmedikament.

Einzelne Patienten entwickelten außerdem die folgenden Symptome/Krankheitsbilder im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusionstherapie:

- Handödeme
- Akuter Hörsturz
- Herpes simplex Infektion
- Pollakisurie
- Kribbeln in den Muskeln
- Müdigkeit
- Hypertensive Krisen

Die letztgenannten rezidivierenden hypertensiven Krisen (bis 260 mmHg systolisch) unter Infusionstherapie bei einer Patientin waren immer reversibel nach Stopp der Infusion und traten nicht mehr auf nachdem dann regelmäßige antihypertensive Prämedikation vor der Infusionsbehandlung gegeben sowie die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt wurde.

Als Einzelfall trat während des Beobachtungszeitraums eine Verschlechterung des schon vorbestehend reduzierten generellen Gesundheitszustandes einer Patientin mit multiplen internistischen Beschwerden auf. Dieses beinhaltete eine unklare Thrombozytopenie, Anämie, Brustschmerzen und die Patientin wurde dialysepflichtig. Da diese Episode von den behandelnden Ärzten an dem entsprechenden Zentrum nicht als zusammenhängend mit der Therapie mit dem Studienmedikament eingeschätzt wurde, wurde auch bei dieser Patientin die Infusionstherapie mit Alglucosidase alfa nach einer zwischenzeitlichen Dosisreduktion protokollgemäß fortgeführt ohne weitere Zwischenfälle.

Während des zwölfmonatigen Beobachtungszeitraumes brach keiner der Patienten die Therapie ab oder gab zu erkennen, dass er dieses wünschen würde, noch wurde der Abbruch der Therapie aus medizinischen Gründen notwendig. Kein Patient verstarb.

## 5. Diskussion

Bei Zulassung der EET mit Alglucosidase alfa als Orphan drug für Patienten mit gesicherter Glykogenose Typ II durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im Jahr 2006 gab es keine Daten zur Wirksamkeit der Therapie bei größeren Patientenkollektiven mit Morbus Pompe vom Late-onset Typ, wobei „größere Patientenkollektive“ natürlich im Verhältnis zur Prävalenz dieser seltenen Erkrankung gesehen werden muss [European Medicines Agency, 2009]. Neben der vorliegenden einjährigen Beobachtungsstudie sind bis heute nur wenige andere Studien über die Wirkung der EET bei adulten Morbus Pompe Patienten publiziert (Tabelle 18) [Winkel et al., 2004; Case et al., 2008; Angelini et al., 2009; Van der Ploeg et al., 2010; Bembi et al., 2010]. Langzeitstudien über mehrere Jahre bis Jahrzehnte gibt es angesichts der kurzen Verfügbarkeit des Studienmedikamentes natürlich noch gar keine.

Zum Vergleich gibt es einige Publikationen über den natürlichen Verlauf der unbehandelten bzw. rein symptomatisch behandelten Glykogenose Typ II vom Late-onset Typ. Der natürliche Verlauf ist interindividuell sehr unterschiedlich, aber insgesamt ein progredienter. In einer Patientengruppe von 16 Morbus Pompe Patienten zwischen acht und 45 Jahren bei Diagnosestellung, die bis zu 16 Jahre lang beobachtet wurden, wurde eine durchschnittliche Abnahme der Vitalkapazität um 1,6 % pro Jahr und des MRC-Summscores um 0,5 Punkte pro Jahr beobachtet [Van der Beek et al., 2009]. Weiterhin wurden über diesen Zeitraum acht Patienten (50 %) rollstuhl- und drei (19 %) beatmungspflichtig. Andere Publikationen über den natürlichen Verlauf der Erkrankung berichten ähnliches, so zeigte eine Langzeitbeobachtung von 18 adulten Morbus Pompe Patienten über durchschnittlich 14,8 Jahre, dass von diesen Patienten sechs rollstuhl- und zehn mechanisch beatmungspflichtig wurden [Müller-Felber et al., 2007]. Eine einjährige prospektive Kohortenstudie mit 58 nicht rollstuhl- und nicht tagesbeatmungspflichtigen Morbus Pompe Patienten zwischen 24 und 68 Jahren zeigte schließlich signifikante Abnahmen der proximalen Skelettmuskulaturstärke (4,0 % bei der oberen Extremität und 7,1 % bei der unteren Extremität), der expiratorischen Atemmuskulaturstärke (um 7,3 %) und der Vitalkapazität im Sitzen (um 4,6 %) [Wokke et al., 2008].

Dem gegenüber stehen die ersten Beobachtungen von mit EET behandelten Late-onset Morbus Pompe Patienten. 2004 berichteten Winkel und Kollegen über drei Late-onset Pompe Patienten (11,16 und 25 Jahre alt), deren Therapie zuerst mit rhGAA aus Milch transgener Hasen und später mit Myozyme™ über drei Jahre protokolliert wurde. Bei Studienbeginn waren alle drei Patienten an den Rollstuhl gebunden gewesen und die beiden älteren beatmungspflichtig. Nach 72 Wochen hatte sich die Lungenfunktion bei allen drei stabilisiert und sie berichteten über weniger Erschöpfung. Laborchemisch fiel ein Abfall von CK, Transaminasen und LDH auf. Der klinisch am wenigsten beeinträchtigte jüngste Patient konnte schließlich den 10-Meter-Gehtest nach 84 Wochen in 41 Sekunden und nach zwei Jahren in 3 Sekunden absolvieren, nachdem er zu Beginn der EET noch an den Rollstuhl gebunden gewesen war. Die anderen beiden Patienten blieben rollstuhlpflichtig, aber zeigten ebenfalls einen geringeren Grad der Behinderung sowie eine verbesserte Lebensqualität [Winkel et al., 2004].

**Tabelle 18. Klinische Studien zur Enzyersatztherapie bei Patienten mit Late-onset Glykogenose Typ II.**

Autoren	Erscheinungsjahr	Design	Patientenzahl	Studiendauer	Ergebnismessgrößen	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Winkel et al.	2004	Phase II	3	3 J	LuFu, HD, MRC GMM	Sicherheit, Wirkung	3/3 überlebten Verbesserung: LuFu, HD, MRC
Case et al.	2008	Phase IV	1	2 J	LuFu, MF	Sicherheit, Wirkung	1/1 überlebt Verbesserung: LuFu, MF
Angelini et al.	2009	Phase IV	11	1,5 J	LuFu, MF, MRC, QoL	Sicherheit, Wirkung	11/11 überlebten Verbesserung: 6-min. walk-test, Stabilisierung LuFu
Van der Ploeg et al.	2010	Phase IIIb	90	1,5 J	LuFu, MF	Sicherheit, Wirkung	89/90 überlebten Verbesserung: 6-min. walk test, FVC
Bembi et al.	2010	Phase IV	24	3 J	LuFu, MF, WGMS, CK	Sicherheit, Wirkung	24/24 überlebten LuFu, MF, WGMS verbessert, CK erniedrigt

J = Jahr; LuFu = Lungenfunktion; HD = Hand Dynamometer; GMM = grobe Motorikmessung; MF = motorische Funktion; QoL = Quality of Life (=Lebensqualität); FVC = Forced Vital Capacity (=forcierte Vitalkapazität); WGMS = Walton & Gardner-Medwin Scale; CK = Kreatinkinase. Modifiziert nach [Schoser et al., 2008] [Winkel et al., 2004; Case et al., 2008; Angelini et al., 2009; Van der Ploeg et al., 2010; Bembi et al., 2010].



Case et al. berichteten 2008 über den Fall einer 63-jährigen Morbus Pompe Patientin, die zwei Jahre lang Infusionen mit Alglucosidase alfa in üblicher Dosierung erhalten hatte. Vor Beginn der EET konnte sie schon seit einigen Jahren nicht mehr stehen ohne sich festzuhalten, geschweige denn gehen, keine Treppen mehr steigen und sie benötigte Tag und Nacht 2 L Sauerstoff über eine Nasensonde. Im Verlauf der zweijährigen Infusionstherapie verbesserten sich alle diese beobachteten Parameter sukzessive. Nach einem halben Jahr unter EET konnte sie bereits über eine Minute selbstständig stehen, nach zwei Jahren fünf Minuten lang. Ebenso konnte sie nach einem Jahr EET zehn Schritte ohne Gehhilfe gehen, nach zwei Jahren sogar über 30 Schritte. Mit Gehhilfe halbierte sich die Zeit, in der sie 30 Feet (~ 9,1 Meter) zurücklegte von 20 Sekunden vor Beginn der Infusionen auf zehn Sekunden nach zwei Jahren EET. Auch Treppensteigen mit Geländerbenutzung wurde nach einem Jahr der EET wieder möglich. Ebenso verbesserten sich die Ergebnisse in den pulmonalen Funktionstests und die Patientin benötigte nach zwei Jahren EET nur noch nachts Sauerstoff über die Nasensonde. Nebenwirkungen traten keine auf und Antikörper gegen das Studienmedikament konnten nicht nachgewiesen werden [Case et al.,2008].

Angelini und Kollegen berichteten 2009 über elf Patienten zwischen 20 und 70 Jahren, die unter EET über drei bis 18 Monate in einer italienischen Multi Center Studie nachverfolgt wurden. Davon befand sich ein Patient bei Studienbeginn noch im asymptomatischen Zustand, zwei Patienten waren rollstuhlgebunden und ein Patient nächtlich beatmungspflichtig. Vor Beginn der EET sowie alle drei Monate wurden hier die Parameter Muskelkraft (MRC), Timed Function Tests, 6-Minuten-Gehtest, Forced vital capacity (FVC) und Quality of Life (SF 36 Fragebogen) gemessen bzw. erfasst. Es sind leider keine metrischen Ergebnisse publiziert, sondern die folgenden Tendenzen: Im 6-Minuten-Gehtest verbesserten sich alle teilnehmenden Patienten bis auf eine Patientin, die nach einigen Monaten Behandlung einen Sturz mit nachfolgender Immobilität erlitt. Die Muskelkraftmessung ergab keine signifikanten Verbesserungen, ebenfalls zeigte sich bei der spirometrischen Messung der FVC vor und nach EET bei einer breiten intraindividuellen Variabilität größtenteils ein stabiles Ergebnis, bei einem Patienten auch eine leichte Verschlechterung. Ein Patient brach die EET nach drei Monaten wegen Nebenwirkungen (Gesichtsödem, periorale Parästhesie und Tachykardie) ab, ansonsten wurde die EET gut vertragen [Angelini et al., 2009].

Die erste größere placebo-kontrollierte Studie „LOTS“ stellten schließlich 2010 Van der Ploeg et al. aus den Niederlanden vor. In dieser Studie wurden 90 Patienten über 78 Monate zweiwöchentlich entweder mit Alglucosidase alfa- (N = 60) oder Placeboinfusionen (N = 30) behandelt und beobachtet. Einschlusskriterien der Patienten für die Studie waren u.a. nachgewiesene Glykogenose Typ II, Alter über acht Jahre, die Fähigkeit 40 Meter zu gehen (d.h. im Umkehrschluss Ausschluss von rollstuhlgebundenen Patienten) sowie keine Beatmungspflichtigkeit in aufrechter Körperhaltung. Die beiden primären Endpunkte waren das Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest sowie die Forced Vital Capacity (FVC). Im Vergleich zu den vor Therapie erhobenen Ausgangswerten zeigte sich in der Gruppe des Studienmedikaments eine signifikante Verbesserung bezüglich beider primärer Endpunkte. Die Studienmedikament-Gruppe verbesserte ihr Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest durchschnittlich um 25,1 m, die Placebogruppe ver schlech terte sich um durchschnittlich 3 m, was zu einem signifikanten geschätzten

Behandlungseffekt von 28,1 m (SD  $\pm$  13,1 m) führt. Die FVC der Studienmedikament-Gruppe verbesserte sich durchschnittlich um 1,2 Prozentpunkte, die der Placebogruppe nahm um 2,2 Prozentpunkte ab, auch hier ergab sich ein signifikanter geschätzter Behandlungseffekt von 3,4 Prozentpunkten. Milde infusionsassoziierte Reaktionen traten in beiden Gruppen in etwa gleich häufig auf. Anaphylaktische, allergische Reaktionen wie Urtikaria, Flush, Hyperhydrosis, Brustenge, Erbrechen und arterielle Hypertonie wurden ausschließlich in der mit dem Studienmedikament behandelten Patientengruppe beobachtet und hier bei 5 – 8 % der Patienten. Fünf Patienten aus der Studienmedikament-Gruppe brachen die Studie ab, davon verstarb ein Patient an einer Basilararterienthrombose bei vorbestehenden Aneurysmata. Aus der Placebogruppe brachen vier Patienten die Studie ab [Van der Ploeg et al., 2010].

In der neuesten, nicht-randomisierten Langzeitbeobachtungsstudie berichten Bembi et al. aus Italien über 24 Patienten mit Glykogenose Typ II vom Late Onset Typ unter EET über 36 Monate. Sieben juvenile Patienten waren bei Beginn der Therapie zwischen sieben und 16 Jahren alt, die 17 übrigen adulten Patienten älter als 16 Jahre. Gemessen wurden Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, Punktwert im Walton & Gardner-Medwin Scale (WGMS), Muskelenzyme sowie respiratorische Funktion. Im 6-Minuten-Gehtest zeigten sowohl juvenile als auch adulte Patienten über die Studiendauer eine signifikante Verbesserung ihrer Gehstrecke, die juvenilen Patienten um durchschnittlich 91 m, die adulten Patienten um durchschnittlich 149 m, wobei anzumerken ist, dass bei den juvenilen Patienten vor Beginn der EET die durchschnittlich zurückgelegte Gehstrecke schon bei 572,9 m lag, bei den adulten Patienten hingegen nur bei 116,6 m. Im WGMS zeigte sich bei allen Patienten eine Verbesserung des Punktwertes von durchschnittlich 3,75 vor Therapie auf durchschnittlich 2,0 Punkte nach 36 Monaten EET. Bezüglich der respiratorischen Messwerte zeigte sich über die Studiendauer ein milder nicht signifikanter Anstieg der Vitalkapazität bei stabilisiertem forcierten expiratorischen Volumen (FEV1) und Abnahme des pCO<sub>2</sub>. Daneben konnten außerdem von insgesamt 13 ursprünglich beatmungspflichtigen Patienten zwei die Beatmung komplett absetzen und bei drei der vier tracheostomierten Patienten konnte das Tracheostoma verschlossen werden. Bei den Muskelenzymen zeigte sich schließlich - ebenso wie in unserer Studie - eine signifikante Abnahme der Level mit einer Abnahme des medianen CK-Wertes von 837 U/l vor Therapiebeginn auf 522 U/l nach 36 Monaten unter EET. Nebenwirkungen in Form von der Infusionsbehandlung folgendem Bronchospasmus, Gesichtshautausschlag sowie generalisiertem Ausschlag traten im ersten Behandlungsjahr je einmalig bei zwei Patienten auf. Bemerkenswert zu dieser Studie ist noch, dass sich in der Untergruppe der juvenilen Patienten eine über die gesamte Dauer der drei Jahre gehende progressive klinische Befundverbesserung zeigte, wohingegen die adulten Patienten sich v.a. im ersten Jahr klinisch verbesserten, um den erreichten Status danach tendenziell zu halten. [Bembi et al., 2010].

Die Ergebnisse der hier berichteten Studie reihen sich in der Tendenz in die der anderen publizierten, oben genannten Studien über Late Onset Glykogenose Typ II Patienten unter EET ein: Bei unseren 44 mit Alglucosidase alfa über ein Jahr wie beschrieben behandelten Patienten zeigte sich in den jeweils teilnehmenden Gruppen eine signifikante Verbesserung der Leistung im 6-Minuten-Gehtest sowie im Timed Function Test „Aufstehen aus dem Liegen“, darüber hinaus

eine durchschnittliche Stabilisierung der Vitalkapazität, eine signifikante Abnahme der CK und in keinem Test eine signifikante Verschlechterung der Leistung. Darüberhin hinaus musste und wollte kein Patient während des Beobachtungszeitraumes von zwölf Monaten die Behandlung abbrechen, die beobachteten Nebenwirkungen waren insgesamt mild bis moderat.

Die Hauptecknerkenntnis aus unserer klinischen Beobachtungsstudie ist, dass unter EET mit Alglucosidase alfa über ein Jahr in unserem heterogenen Patientenkollektiv der Trend zu einer milden Verbesserung der Krankheitssymptome und Stabilisierung der Krankheit beobachtet werden konnte. Außerdem wurde die EET grundsätzlich gut vertragen. Diese Ergebnisse decken sich im Wesentlichen mit denen der wenigen anderen bisher vorliegenden Studien zu EET bei Patienten mit Glykogenose Typ II vom Late Onset Typ.

Durch das in unserer Studie angewandte offene Studiendesign ohne Kontrollgruppe kann die genaue Effektivität der EET weder bewiesen noch widerlegt werden. Das Studiendesign wurde gewählt, um einen Eindruck der grundsätzlichen Tendenz des Behandlungseffektes mit EET auf den Krankheitsverlauf zu erlangen. Um unsere Beobachtungen zu unterstützen, werden weitere (wesentlich) länger angelegte, prospektive und randomisierte Studien notwendig sein.

Der relativ kurze Beobachtungszeitraum ist sicherlich eine Schwachstelle der vorliegenden Studie, eine andere, für die sich aber wie oben beschrieben bewusst entschieden wurde, das Fehlen einer Kontrollgruppe. Dass auch inhaltliches Verbesserungspotential vorliegt, ist ebenso offensichtlich. So wurden trotz einheitlichem Studienprotokoll nicht alle Untersuchungen zu allen Zeiten an allen Zentren durchgeführt. Größtenteils liegt es an der Heterogenität der klinischen Symptomatik der Patienten, dass eine Teilnahme an allen Tests nicht für alle Patienten möglich war. Aber auch organisatorische Mängel sind wie häufig bei einem multizentrischen Studiendesign zu beanstanden: letztendlich hätte man von Beginn an die Durchführung aller Tests im Rahmen der Möglichkeit der Patienten in allen Zentren noch mehr forcieren müssen. Um genauere Schlüsse zur Effektivität der EET ziehen zu können, wäre weiterhin eine Unterteilung in Subgruppen gemäß klinischer Betroffenheit, möglicherweise auch unter genetischen und anderen Gesichtspunkten zu überlegen gewesen. Die Seltenheit der Erkrankung bedingt hierfür aber eine wichtige Einschränkung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer Therapie wie der EET sollte in meinen Augen weiterhin ein wichtiger Bestandteil einer Therapieevaluation sein. Der von uns verwandte Gesundheitsfragebogen SF-36 ist nach den eigenen Erfahrungen in dieser Studie nicht das beste Messinstrumentarium für eine solche Evaluation. Die von den Studienteilnehmern selbstständig auszufüllenden Fragebögen waren teils unvollständig oder gar nicht ausgefüllt worden. Ein Problem daran war sicherlich, dass die Patienten sich beim Ausfüllen selbst überlassen worden waren. Eine Verbesserung in diesem Punkt bzw. das Ausprobieren anderer Evaluationsmethoden in zukünftigen Studien ist notwendig.

Zur Frage, welche Parameter zur Messung des Behandlungseffektes der EET am besten bzw. sinnvollsten sind, kann nur zu den in unserer Studie analysierten Parametern eine Aussage getroffen werden. Da bei adulten Morbus Pompe Patienten v.a. Muskulatur und Atmung betroffen sind, sind Messverfahren bzw. Untersuchungen, die diese Funktionen betreffen,

sinnvoll. In der vorliegenden Studie wie auch in den anderen bisher veröffentlichten Studien kristallisierte sich v.a. der 6-Minuten-Gehtest als wertvolles Instrument zur Leistungsmessung und damit auch Effektivitätsmessung des Studienmedikamentes heraus, mit der Einschränkung, dass dieser Test nur von mobilen Patienten durchgeführt werden kann. Zur Messung der Atemfunktion wurde in den veröffentlichten Studien einschließlich der unseren gehäuft die Vitalkapazität genommen und bietet sich an. Eine abschließende Beurteilung aller sinnvollen Parameter ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Durch die EET wird das fehlende körpereigene lysosomalen Enzym  $\alpha$ -1,4-Glukosidase substituiert. Rekombinant zugeführtes Enzym hat eine beschränkte biologische Wirkungsdauer. Daraus folgt, dass die EET eine lebenslang kontinuierlich durchzuführende Therapie ist, deren Effekte mit dem Einstellen der Infusionsbehandlung vermutlich sistieren. Bisher wird in allen veröffentlichten Studien, einschließlich dieser hier berichteten, von einer insgesamt guten Verträglichkeit der in der Regel zweiwöchentlichen Infusionbehandlungen mit dem Studienmedikament berichtet. Nebenwirkungen, v.a. allergischer Art, traten bei etwa 10 % der Patienten auf, waren aber meist gut behandelbar. Ob dieses auch langfristig weiterhin der Fall sein wird, bleibt abzuwarten. Die lebenslange Behandlung mit Alglucosidase alfa, in der Regel über Jahrzehnte – eine annähernd normale Lebenserwartung unter dieser Therapie vorausgesetzt – wirft über diese Frage hinaus allerdings auch weitere Fragen auf, die teilweise nur die Zeit beantworten können wird:

- Lässt die Wirkung des Studienmedikamentes nach einer gewissen Zeit nach?
- Ändert sich nach einer Zeit x die benötigte Dosis des Studienmedikamentes?
- Wird das Studienmedikament über Jahrzehnte gut vertragen? Wird es gar besser vertragen, so dass z.B. die Infusionsgeschwindigkeit erhöht und somit die Therapiesitzungsverweildauer erniedrigt werden kann?
- Gibt es Nebenwirkungen, die erst nach einer bestimmten Zeit der Behandlung auftreten?
- Kommt es zur Ausbildung von Antikörpern gegen das Studienmedikament? Wenn ja, welche Auswirkung hat das auf die Behandlung?

Insbesondere die letzten beiden Frage verdienen besondere Aufmerksamkeit: Das durch rekombinante DNA-Technologie in chinesischen Hamstero-var-Zelllinien hergestellte Studienmedikament Alglucosidase alfa ist ein rekombinantes humanes Protein. Als solches körperfremdes Protein ist es ein prädestinierter Angriffspunkt für Antikörper. So wurde in einer Studie berichtet, dass bei allen mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten IgG-Antikörper nachgewiesen werden konnten, mit über die Zeit abnehmendem Titer [Van der Ploeg et al., 2010]. In Studien über EET bei infantilen Morbus Pompe Patienten wurde über eine Assoziation von dem Auftreten von Antikörpern gegen das rekombinante GAA mit einem schlechteren Ansprechen auf die EET berichtet [Amalfitano et al., 2001; Kishnani et al., 2006b; Kishnani et al., 2007]. Über einheitliche Auswirkungen von Antikörpern bei adulten mit EET behandelten Glykogenose Typ II Patienten ist bisher nichts berichtet. Ihr Auftreten, ihre Konzentration sowie

die Auswirkungen auf die EET bzw. auf die mit EET behandelten Patienten, v.a. auf langfristige Sicht, sind allerdings ein Thema, das auf keinen Fall vernachlässigt werden darf.

Die EET mit Alglucosidase alfa bei Patienten mit Glykogenose Typ II ist eine neue Therapie ohne Langzeiterfahrung. Bei Langzeitbehandlung möglicherweise auftretende Nebenwirkungen oder immunologische Reaktionen sind unbekannt. Sie ist außerdem teuer, doch das soll aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht nicht im Vordergrund stehen. Und sie ist zeitaufwändig, muss doch der Patient bisher alle zwei Wochen für mehrere Stunden in ein behandelndes Zentrum kommen, um sich der Infusionstherapie zu unterziehen. Organisatorische und finanzielle Aspekte nur am Rande betrachtend stellt sich auch die Frage, ob alle adulten Morbus Pompe Patienten in gleichem Maße von der EET profitieren, sofern sich in weiteren Studien ein langfristiges Profitieren bestätigt. Betrachtet man die Wirkungsweise der EET, die – wie der Name es sagt – das eigentlich körpereigene, in ausreichender Menge aber fehlende Enzym  $\alpha$ -1,4-Glukosidase ersetzt, so dass die Morbus Pompe typische Glykogenakkumulation nicht weiter auftritt, so erscheint es sinnvoll so früh wie möglich mit der EET zu beginnen, idealerweise bevor größere Schädigungen durch Glykogenakkumulation in den Lysosomen mit allen ihren Folgen aufgetreten sind. Ob Patienten, die in einem frühen klinischen Stadium der Behandlung zugeführt werden - wie theoretisch zu erwarten - auch in besonderem Maße von der Therapie profitieren, ist in Zukunft zu evaluieren. Es gibt erste starke Hinweise dafür, dass die Patienten am besten auf die EET ansprechen, die noch in der Lage sind parallel aktiv an Physiotherapie teilzunehmen und die noch keinen zu großen Muskelumbau aufweisen [Angelini et al., 2009; Bembi et al., 2010, Van der Ploeg et al., 2010]. Ebenso ist es spannend herauszufinden, in welchem Maße Patienten in klinisch fortgeschrittenen Stadien dennoch von der EET profitieren können. Alle klinischen Studien zu EET mit Alglucosidase alfa bei adulten Morbus Pompe Patienten, einschließlich der vorliegenden, weisen auf mindestens eine Stabilisierung von pulmonaler und Muskelfunktion hin. Andere Einflussfaktoren auf ein möglicherweise bevorzugtes Ansprechen auf die EET könnten Art der genetischen Mutation, Alter bei Beginn der EET, Zeit seit Beginn der ersten Symptome, Vorerkrankungen sowie viele andere Parameter sein.

Vor Zulassung der EET war die einzige Behandlungsoption für Morbus Pompe Patienten eine rein symptomatische Therapie, zu der wenig harte Daten auf die Auswirkung der Progredienz der Erkrankung bekannt sind. Welche supportiven Effekte z.B. mittels bestimmter Ernährung unter EET zu erzielen möglich sein könnten, muss zukünftig untersucht werden. Hierbei ist natürlich auch das Ausbleiben eines signifikanten Effektes in Betracht zu ziehen. In Anbetracht der verschiedensten Ernährungsmöglichkeiten stelle ich es mir jedoch schwierig vor, dieses zu beweisen. Letztendlich ist eine ausgewogene Ernährung nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. anzuraten [<http://www.dge.de>].

Ein weiteres hochinteressantes supportives Therapiefeld ist die Physiotherapie bzw. die Betrachtung der Bedeutung von körperlicher Aktivität. Die unbehandelte Glykogenose Typ II vom Late Onset Typ führt typischerweise zu muskuloskelettalen Beeinträchtigungen. Dieses ist klassischerweise ein Behandlungsfeld der Physiotherapie. Von besonderem Interesse im Hinblick auf die EET ist es jedoch, ob und wenn ja welche Form der Physiotherapie / körperlichen

Betätigung die Effekte der EET unterstützen kann und ob gar Funktion wieder erlangt werden kann. Die Ergebnisse der Subgruppe von fünf Patienten in unserer Studie im 6-Minuten-Gehtest, die – alle noch mobil – während der Infusionbehandlung mit dem Studienmedikament auf dem Fahrradergometer trainierten, weisen, obgleich bei der Gruppengröße nicht signifikant, darauf hin, dass körperliches Training die Effekte der EET fördern oder gar steigern könnte. Die ausführliche Studie des Effekts körperlicher Aktivität unter bzw. sogar während der EET ist sicherlich hochinteressant und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Obgleich nach Jahrzehnten der rein symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten viel versprechend und lange erwartet, kann die EET nicht das Ende der Forschung an Behandlungsmöglichkeiten der Glykogenose Typ II sein. Dieses ist selbstverständlich auch nicht der Fall. An zwei Therapieansätzen wird aktuell, neben der weiteren Evaluation der EET in Langzeitanwendung und Weiterentwicklung derselben, besonders intensiv geforscht: Die Chaperon-Therapie und die Gentherapie.

Bei der chemischen Chaperon-Therapie, auch Enzymanreicherungstherapie genannt, geht es darum, durch genetische Mutationen fehlgebildeten zelleigenen Proteine im Endoplasmatischen Retikulum durch chemisch-pharmakologische Chaperone zu ihrer korrekten Faltung und Assoziation zu verhelfen. Bei der Glykogenose Typ II sind es v.a. Missensmutationen, die zu solchen degradierten Formen der GAA führen, die mittels pharmakologischer Chaperone repariert werden könnten. Auf Fibroblastenebene konnten schon für einzelne Mutationen gesteigerte GAA Aktivitätslevel nach Chaperon-Therapie nachgewiesen werden [Parenti et al.; 2007; Okumiya et al., 2007].

Nicht nur für die Glykogenose Typ II, sondern für jegliche durch genetische Mutationen verursachte Erkrankung erscheint nach Identifikation des Gendefekts die Gentherapie eine mögliche vielversprechende Therapieform. In der Gentherapie versucht man durch Einführen von Genen in Zellen eines Individuums vorbestehende genetische Defekte zu kompensieren. Noch auf präklinischer experimenteller Ebene werden zur Therapie des Morbus Pompe sowohl in vitro als auch in vivo Studien hierzu durchgeführt, wobei bei durchaus erfolgreichen Ergebnissen im Sinne von Enzymaktivität und Glykogenabbau sich abzeichnende Herausforderungen Applikationsort bzw. -art, Vektorform sowie Antikörperbildung bzw. Immunantwort betreffen [Schoser et al., 2008; Koeberl et al., 2009; Kiang et al., 2007].

Selbstverständlich sind auch jegliche Kombinationen von EET, Chaperone-Therapie und Gentherapie denkbar und mit Sicherheit Gegenstand zukünftiger Forschungen.

## 6. Zusammenfassung

*Hintergrund:* Die Glykogenose Typ II (Morbus Pompe) vom adulten Typ ist eine autosomal rezessiv vererbte, progressive, lysosomale Glykogenspeicherkrankheit, die durch den Mangel des lysosomalen Enzyms saure  $\alpha$ -1,4-Glukosidase, durch Mutationen im Gen für dieses Enzym verursacht, geprägt ist. Klinisch ist sie charakterisiert durch eine Schwäche und Atrophie der Skelett- und Atemmuskulatur, resultierend in motorischer, v.a. Gehschwäche bis Rollstuhlpflichtigkeit und respiratorischer Einschränkung bis Insuffizienz. 2006 wurde das rekombinante humane Enzym alglucosidose alfa der Firma Genzyme zur Enzymersatztherapie (EET) für alle Formen des Morbus Pompe zugelassen.

*Methoden:* In einer multizentrischen, offenen klinischen Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der EET mit alglucosidase alfa in einem Patientenkollektiv von 44 adulten Morbus Pompe Patienten mit variablen Krankheitsausprägungen untersucht. Die zehn Untersuchungen bestanden aus einem Arm Function Test (AFT), dem Walton Gardner Medwin Scale (WGMS), den vier Timed Funktion Tests 10 Meter gehen, 4 Stufen Steigen, 6 Minuten Gehen und Aufstehen aus dem Liegen, der Erfassung des MRC-Summscores, der Messung der Vitalkapazität in der Lungenfunktion, der Messung des CK-Serumlevels sowie dem selbstauszufüllenden Fragenbogen SF-36. Alle diese Tests wurden vor Beginn der EET sowie alle drei Monate und nach Abschluss eines Jahres der Therapie durchgeführt.

*Ergebnisse:* Unter der EET kam es bei ca. 10 % der Patienten zu geringeren allergischen Reaktionen, die erfolgreich mit Antihistaminika und Kortikosteroiden behandelt werden konnten. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Kein Patient brach die Therapie ab, kein Patient verstarb und kein Patient wurde neu beatmungspflichtig. Bei den meisten Tests zeigten sich keine signifikanten Veränderungen nach einem Jahr EET im Vergleich zur Anfangszeitpunkt. Ausnahmen waren das CK-Serumlevel, das sich signifikant in der Gesamtgruppe sowie besonders in der Untergruppe der Frauen verringerte, sowie die beiden Timed Funktion Tests Aufstehen aus dem Liegen und 6 Minuten Gehen, bei denen sich signifikant die Zeit verringerte bzw. die Gehstrecke verlängerte. Letzteres traf besonders auf eine Untergruppe von fünf gehfähigen Patienten zu, die während der EET auf einem Fahrradergometer trainierten.

*Fazit:* Alglucosidase alfa stellt sich bisher als sichere Therapie für Patienten mit Glykogenose Typ II vom adulten Typ dar. Die klinischen Testergebnisse aus dieser 1-Jahres-Studie sowie aus anderen Studien deuten auf eine Stabilisierung der neuromuskulären Funktion mit milden funktionellen Verbesserungen, v.a. unter begleitendem Training, hin [Angelini et al., 2009; Van der Ploeg et al., 2010; Bembi et al., 2010]. Trotz der hohen Jahrestherapiekosten von ca. 500.000,- EUR sollte die EET bei Patienten mit gesicherter Glykogenose Typ II daher fortgeführt werden.

*Ausblick:* In weiteren, länger angelegten Studien sind die langfristige Verträglichkeit sowie klinische Wirksamkeit über einen längeren Zeitraum als ein bis zwei Jahre hinaus zu untersuchen. Außerdem ist die Rolle der Ernährung sowie des körperlichen Trainings unter EET

bisher nicht bekannt. Ausblickend werden schließlich neue Therapieformen wie Chaperon-Therapie oder Gentherapie erforscht.



## 7. Literaturverzeichnis

Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, Mackey J, Kishnani P, Smith W, McVie-Wylie A, Sullivan JA, Hoganson GE, Phillips JA 3rd, Schaefer GB, Charrow J, Ware RE, Bossen EH, Chen YT. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3(2):132-138.

Angelini C, Semplicini C, Tonin P, Filosto M, Pegoraro E, Sorarú G, Fanin M. Progress in Enzyme Replacement Therapy in Glycogen Storage Disease Type II. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2:143-53.

Ausems, M.G., K. ten Berg, M.A. Kroos, O.P. van Diggelen, R.A. Wevers, B.J. Poorthuis, K.E. Niezen-Koning, A.T. van der Ploeg, F.A. Beemer, A.J. Reuser, L.A. Sandkuijl, and J.H. Wokke. 1999a. Glycogen storage disease type II: birth prevalence agrees with predicted genotype frequency. *Community Genet.* 2:91-6.

Ausems, M.G., J. Verbiest, M.P. Hermans, M.A. Kroos, F.A. Beemer, J.H. Wokke, L.A. Sandkuijl, A.J. Reuser and A.T. van der Ploeg. 1999b. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 7:713-6.

Ausems, M.G., P. Lochman, O.P. van Diggelen, H.K. Ploos van Amstel, A.J. Reuser, and J.H. Wokke. 1999c. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology.* 52:851-3.

Baethmann M, Straub V. Morbus Pompe - Grundlagen, Diagnose und Therapie. Bremen: UNI-MED Verlag, 2006. ISBN 3-89599-739-0

Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, Rigoldi M, Moglia A, Costa A, Carlucci A, Danesino C, Pittis MG, Dardis A, Ravaglia S. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33(6):727-35.

Beratis NG, LaBadie GU and Hirschhorn K. 1978. Characterization of the molecular defect in infantile and adult acid alpha-glucosidase deficiency fibroblasts. *Journal of Clinical Investigation,* 62, 1264-74.

Bijvoet AG, van Hirtum H, Kroos MA, Van de Kamp EHM, Schoneveld O, Visser P, Brakenhoff JPJ, Weggeman M, van Corven EJ, Van der Ploeg AT and Reuser AJJ. Human acid alphasglucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type 2. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2145-2153.

Bischoff G. 1932. Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherkrankheit. *Zeitschrift f. Kinderheilkunde* 52:722

Bodamer, O.A., J.V. Leonard, and D. Halliday. 1997. Dietary treatment in late-onset acid maltase deficiency. *Eur J Pediatr.* 156 Suppl 1: S 39-42.

Bodamer, O.A., D. Halliday, and J.V. Leonard. 2000. The effects of l-alanine supplementation in late-onset glycogen storage disease type II. *Neurology.* 55(5): 710-2.

Bodamer, O.A., D. Haas, M.M. Hermans, A.J. Reuser, and G.F. Hoffmann. 2002. L-alanine supplementation in late infantile glycogen storage disease type II. *Pediatr Neurol.* 27(2): 145-6.

Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung.* Göttingen: Hogrefe. [www.sf-36.org](http://www.sf-36.org)

Case LE, Koeberl DD, Young SP, Bali D, DeArmev SM, Mackey J, Kishnani PS. Improvement with ongoing Enzyme Replacement Therapy in advanced late-onset Pompe disease: A case study. *Mol. Genet. Metab.* 2008, 95(4):233-5. doi:10.1016/j.ymgme.2008.09.001

Chamoles, N.A., G. Niizawa, M. Blanco, D. Gaggioli, and C. Casentini. 2004. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta.* 347:97-102.

Chen, Y.T., and A. Amalfitano. 2000. Towards a molecular therapy for glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Mol Med Today.* 6:245-51.

Cori, G.T. 1952. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. *Harvey Lect.* 48:145-71.

Curth H, MEDI-LEARN Skriptenreihe, Biochemie 3, Kohlenhydrate, 2009

D'Ancona, G.G., J. Wurm, and C.M Croce. 1979. Genetics of type II glycogenosis: assignment of the human gene for acid alpha-glucosidase to chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 76:4526-9.

Dahms NM, Lobel S, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors and lysosomal enzyme targeting. *J Biol Chem* 1989; 25: 12115-12118.

Dalakas, M.C. 2004. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neuro.* 17:561-7.

Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal disorders. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 385-410.

Di Sant Agnese P, Andersen DH, Mason HH. 1950 Glycogen storage disease of the heart. *Pediatrics* 6:607

European Medicines Agency, 2009. Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase for the treatment of glycogen storage disease type II (Pompe's disease). EMEA/COMP/1277/03.

Fachinformation Alglucosidase-alfa (Myozyme™); Stand Juni 2007.

Filipe, MI, Lake BD. 1983. Histochemistry in pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, Plotz PH, Raben N. Autophagy and Mis-targeting of Therapeutic Enzyme in Skeletal Muscle in Pompe Disease. *Mol Ther* 2006; 14(6):831-839. doi:10.1016/j.ymthe.2006.08.2009.

Ghosh P, Dahms NM, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors: new twists in the tale. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(3):202-212.

Griffin JL. Infantile acid maltase deficiency. III. Ultrastructure of metachromatic material and glycogen in muscle fibers. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1984; 45(1):51-61.

Hagemans M.L., L.P. Winkel, W.C. Hop, A.J. Reuser, P.A. Van Doorn, and A.T. Van der Ploeg. 2005a. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 64:2139-41.

Hagemans, M.L., L.P. Winkel, P.A. Van Doorn, W.J. Hop, M.C. Loonen, A.J. Reuser, and A.T. Van der Ploeg. 2005b. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 128:671-7.

Hermans MM, De Graaff E, Kroos MA, Mohkamsing S, Eussen BJ, Joesse M, Willemsen R, Kleijer WJ, Oostra BA and Reuser AJ. 1994. The effect of a single base pair deletion (delta T525) and a C1634T missense mutation (pro545leu) on the expression of lysosomal alpha-glucosidase in patients with glycogen storage disease type II. *Human Molecular Genetics*, 3, 2213-8.

Hermans, M.M., D. van Leenen, M.A. Kroos, C.E. Beesley, A.T. van der Ploeg, H. Sakuraba, R. Wevers, W. Kleijer, H. Michelakakis, E.P. Kirk, J. Fletcher, N. Bosshard, L. Basel-Vanagaite, G. Besley, and A.J. Reuser. 2004. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat*. 23:47-56.

Hers, H.G. 1963. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 86:11-6

Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid  $\alpha$ -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, assoc. ed.; Childs B., Kinzler KW, Vogelstein B, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8<sup>th</sup> ed. New York : McGraw-Hill, 2000: 3389-3420.

Hoefsloot, L.H., M. Hoogeveen-Westerveld, A.J. Reuser, and B.A. Oostra. 1990. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene. *Biochem J*. 272:493-7.

<http://www.apotheke.de>

<http://www.biologie.uni-erlangen.de/mpp/LEHRE/pages/Sem-1/Lysosom-01.html>

<http://www.dge.de>

<http://www.pompecenter.nl>

Hudgson P, Gardner-Medwin D, Worsfold M, Pennington RJ, Walton JN. Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency. *Brain* 1968; 91: 435-462

Huie, M.L., A.S. Chen, S. Tsujino, S. Shanske, S. DiMauro, A.G. Engel, and R. Hirschhorn. 1994. Aberrant splicing in adult onset glycogen storage disease type II (GSDII): molecular identification of an IVS1(-13T->G) mutation in a majority of patients and a novel IVS10 (+1GT->CT) mutation. *Hum Mol Genet.* 3:2231-6.

Ilmöhl, M. Labormedizin pocket 2. Auflage. 2005. Börsen Bruckmeier Verlag. ISBN 3-89862-254-1

Kallwass H, Carr C, Gerrein J, Titlow M, Pomponio R, Bali D, Dai J, Kishnani P, Skrinar A, Corzo D, Keutzer J. 2007. Rapid diagnosis of late onset Pompe disease by fluorometric assay of alpha-glucosidase activities in dried blood spots. *Mol. Genet. Metab.* 90:449-52.

Kamphoven, J.H., M.M. de Ruiter, L.P. Winkel, H.M. Van der Hout, J. Bijman, C.I. De Zeeuw, H.L. Hoeve, B.A. Van Zanten, A.T. Van der Ploeg, and A.J. Reuser. 2004. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurobiol Dis.* 16:14-20.

Kiang A, Amalfitano A. Progress and problems when considering gene therapy for GDS-II. *Acta Myol* 2007; 26(1):49-52.

Kikuchi T, HW Yang, M Pennybacker, N Ichihara, M Mizutani, J L Van Hove, and Y T Chen. Clinical and metabolic correction of Pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail. *J Clin Invest* 1998; 101: 827-833.

Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiffit CJ, Watson MS. *Genet Med.* 2006a; 8(5):267-88.

Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, Herman GE, Amalfitano A, Thurberg BL, Richards S, Davison M, Corzo D, Chen YT. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006b; 149(1):89-97.

Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, Li J, Dumontier J, Halberthal M, Chien YH, Hopkin R, Vijayaraghavan S, Gruskin D, Bartholomew D, van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, De la Gastine GS, Jokic M, Thurberg B, Richards S, Bali D, Davison M, Worden MA, Chen YT, Wraith JE. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68(2):99-109.

Koeberl DD, Kishnani PS. Immunomodulatory gene therapy in lysosomal storage disorders. *Curr Gene Ther.* 2009 December; 9(6): 503-510.

Kornfeld S. Structure and function of the mannose 6-phosphate/insulinlike growth factor II receptors. *Annu Rev Biochem* 1992; 61:307-330.

Krivit W, Polglase WJ, Gunn FD, Tyler FH. 1953. Studies in disorders of muscle, IX: glycogen storage disease primarily affecting skeletal muscle and clinically resembling amyotonia congenita. *Pediatrics* 12:165-177

Kuo WL, Hirschhorn R, Huie ML and Hirschhorn K. 1996. Localization and ordering of acid  $\alpha$ -glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet*, 97, 404-6.

Lin CY, Hwang B, Hsiao KH, Jin YR. 1987. Pompe's disease in chinese and the prenatal diagnosis by determination of alpha-glucosidase activity. *J Inher Metab Dis* 10:11

Laforet, P., M. Nicolino, P.B. Eymard, J.P. Puech, C. Caillaud, L. Poenaru, and M. Fardeau. 2000. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology*. 55:1122-8.

Martiniuk, F., M. Mehler, S. Tzall, G. Meredith, and R. Hirschhorn. 1990. Sequence of the cDNA and 5'-flanking region for human acid alpha-glucosidase, detection of an intron in the 5' untranslated leader sequence, definition of 18-bp polymorphisms, and differences with previous cDNA and amino acid sequences. *DNA Cell Biol.* 9:85-94.

Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcabes P, Raben N, Plotz P. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998;79:69-72.

Medical Research Council. 1976. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Her Majesty's Stationery Office. p. 1-2

Mehler M and DiMauro S. 1977. Residual acid maltase activity in late-onset acid maltase deficiency. *Neurology*, 27, 178-84.

Mellies, U., R. Ragette, C. Schwake, M. Baethmann, T. Voit, and H. Teschler. 2001. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*. 57:1290-5.

Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; 451(7182):1069-1075. doi: 10.1038/nature06639.

Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Schoser B. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007 Oct;17(9-10):698-706.

Myozyme prescribing information, 2009. <http://www.myozyme.com>

Nishino, I. 2003. Autophagic vacuolar myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 3:64-9.

Okumiya, T., J.L. Keulemans, M.A. Kroos, N.M. van der Beek, M.A. Boer, H. Takeuchi, O.P. van Diggelen, and A.J. Reuser. 2006. A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes. *Mol Genet Metab.* 88:22-8.

Okumiya T, Kroos MA, Vliet LV, Takeuchi H, Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab* 2007; 90(1):49-57.

Parenti G, Zuppaldi A, Gabriela Pitts M, Rosaria Tuzzi M, Annunziata I, Meroni G, Porto C, Donaudy F, Rossi B, Rossi M, Filocamo M, Donati A, Bembi B, Ballabio A, Andria G. Pharmacological enhancement of mutated alpha-glucosidase activity in fibroblasts from patients with Pompe disease. *Mol Ther* 2007; 15(3):508-514.

Pichiecchio, A., C. Uggetti, S. Ravaglia, M.G. Egitto, M. Rossi, G. Sandrini, and C. Danesino. 2004. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord.* 14:51-5.

Pompe JC. 1932. Over idiopathische hypertrofie van het hart. *Ned Tijdsch Geneesk.* 76:304-311

Putschar, Walter. 1932. Über angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens – “Thesaurimosis glycogenica” (v. Gierke). *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 90:222,

Raben, N., P. Plotz, and B.J. Byrne. 2002. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med.* 2:145-66.

Raben, N, Danon M, Gilbert AL, Dwivedi S, Collins B, Thurberg BL, Mattaliano RJ, Nagaraju K, Plotz PH. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet. Metab* 2003; 80: 159-169

Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SK, Roberts A, Page L, Kishnani PS, Schoser BG, Chien YH, Ralston E, Nagaraju K, Plotz PH. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand.... *Autophagy* 2007; 3(6):546-552.

Ravaglia S., C. Danesino, A. Moglia, A. Costa, H. Cena, L. Maccarini, A. Carlucci, A. Pichiecchio, P. Bini, P. De Filippi and M. Rossi. 2010. Changes in nutritional status and body composition during enzyme replacement therapy in adult-onset type II glycogenosis. *Euro J Neurol*, 17(7); 957-962.

Reuser AJJ, Koster JF, Hoogeveen A and Galjaard H. 1978. Biochemical, immunological, and cell genetic studies in glycogenosis type II. *Am J Hum Genet*, 30, 132-143.

Reuser AJ, Kroos M, Oude Elferink RP and Tager JM. 1985. Defects in synthesis, phosphorylation, and maturation of acid alpha-glucosidase in glycogenosis type II. *Journal of Biological Chemistry*, 260, 8336-41.

Reuser AJ, Kroos M, Willemsen R, Swallow D, Tager JM and Galjaard H. 1987. Clinical diversity in glycogenosis type II. Biosynthesis and in situ localization of acid alpha-glucosidase in mutant fibroblasts. *Journal of Clinical Investigation*, 79, 1689-99.

Reuser AJJ, Kroos MA, Hermans MMP, Bijvoet AGA, Verbeet MP, Van Diggelen OP, Kleijer WJ and Van der Ploeg AT. 1995. Glycogenosis type II (acid maltase deficiency). *Muscle Nerve*, 3, S61-S69.

Roth, J.C., and H.E. Williams. 1967. The muscular variant of Pompe's disease. *J Pediatr*. 71:567-73.

Schoser, BGH. Glykogenspeichererkrankung Typ 2 – Morbus Pompe: Neue pathophysiologische Aspekte und aktueller Stand der Enzymersatztherapie mit Alglucosidase-alfa. *Akt Neurol* 2007; 34: 283-290.

Schoser, BGH, Müller-Höcker J, Horvath R, Gempel K, Pongratz D, Lochmüller H, Müller-Felber W. 2007. Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathol Appl. Neurol* 33(5):544-59.

Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics*. 2008 Oct;5(4):569-78.

Slonim, A.E., L. Bulone, S. Ritz, T. Goldberg, A. Chen, and F. Martiniuk. 2000. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*. 137:283-5.

Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, Martiniuk F. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 70-77.

Solomon, E., D. Swallow, S. Burgess, and L. Evans. 1979. Assignment of the human acid alpha-glucosidase gene (alphaGLU) to chromosome 17 using somatic cell hybrids. *Ann Hum Genet*. 42:273-81.

Taniguchi, N., E. Kato, H. Yoshida, S. Iwaki, T. Ohki, and S. Koizumi. 1978. alpha-glucosidase activity in human leucocytes: choice of lymphocytes for the diagnosis of Pompe's disease and the carrier state. *Clin Chim Acta*. 89:293-9.

Thurberg BL, Lynch MC, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest* 2006; 86(12):1208-1220.

Umpleby, A.M., P.S. Trend, D. Chubb, J.V. Conaglen, C.D. Williams, R. Hesp, I.N. Scobie, C.M. Wiles, G. Spencer, and P.H. Sonksen. 1989. The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 52(8):954-61.

Umaphysivam, K., J.J. Hopwood, and P.J. Meikle. 2005. Correlation of acid alpha-glucosidase and glycogen content in skin fibroblasts with age of onset in Pompe disease. *Clin Chim Acta*. 361(1-2):191-8.

Van den Hout, H.M., W. Hop, O.P. van Diggelen, J.A. Smeitink, G.P. Smit, B.T. Poll-The, H.D. Bakker, M.C. Loonen, J.B. de Klerk, A.J. Reuser, and A.T. van der Ploeg. 2003. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 112:332-40.

Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, Wokke JH. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2009 Feb;19(2):113-7.

Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.

Weil, D., N. Van Cong, M.S. Gross, and J. Frezal. 1979. [Localization of the gene for human acid alpha-glucosidase (alpha-GLUa) on the 17q21 to 17qter by interspecific hybridization (author's transl)]. *Hum Genet*. 52:249-57.

Whitaker, C.H., K.J. Felice, and M. Natowicz. 2004. Biopsy-proven alpha-glucosidase deficiency with normal lymphocyte enzyme activity. *Muscle Nerve*. 29:440-2.

Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, Cupler E, Deschauer M, Fumić K, Jackson M, Kishnani P, Lacerda L, Ledvinová J, Lugowska A, Lukacs Z, Maire I, Mandel H, Mengel E, Müller-Felber W, Piraud M, Reuser A, Rugar T, Sinigerska I, Szlago M, Verheijen F, van Diggelen OP, Wuyts B, Zakharova E, Keutzer J. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet. Metab* 93 (2008) 275-281.

Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, Loonen MC, Vulto AG, Van Doorn PA, De Jong G, Hop W, Smit GP, Shapira SK, Boer MA, van Diggelen OP, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55(4):495-502.

Winkel L.P., M.L. Hagemans, P.A. van Doorn, M.C. Loonen, W.J. Hop, A.J. Reuser, and A.T. van der Ploeg. 2005. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 252:875-84.

Wisselaar HA, Kroos MA, Hermans MM, van Beeumen J, Reuser AJ. Structural and functional changes of lysosomal acid alpha-glucosidase during intracellular transport and maturation. *J Biol Chem* 1993; 268(3):2223-2231.

Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, Florence JM, Mayhew J, Skrinar A, Corzo D, Laforet P. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008 Oct;38(4):1236-45.



Zellweger, H., B.I. Brown, W.F. McCormick, and J.B. Tu. A mild form of muscular glycogenosis in two brothers with alpha-1, 4-glucosidase deficiency. *Ann Paediatr.* 1965;205(6):413-37.

## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$  = Alpha  
ADP = Adenosindiphosphat  
AFT = Arm Functional Test  
ATP = Adenosintriposphat  
bzw. = beziehungsweise  
ca. = zirka  
CACT = Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel  
CK = Kreatinkinase  
DNA = Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonuklein-acid)  
d.h. = das heißt  
EET = Enzymersatztherapie  
EKG = Elektrokardiogramm  
EMG = Elektromyographie  
EUR = Euro  
FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen  
FSHD = Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie  
FVC = Forced Vital Capacity (=forcierte Vitalkapazität)  
g = Gramm  
GAA = acid alpha-glucosidase  
Glut2 = Glukosetransporter Typ 2  
GMM = grobe Motorikmessung  
GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase  
GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase  
GSD = Glycogen Storage Disease  
h = Stunde  
HD = Hand Dynamometer  
IgG = Immunglobulin G  
J = Jahr  
kg = Kilogramm  
l; L = Liter  
LCHAD = Langkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase-Mangel  
LDH = Laktatdehydrogenase  
LOTS = late onset treatment study  
LuFu = Lungenfunktion  
m = Meter  
M. = Musculus  
Max. = Maximum  
MF = motorische Funktion  
mg = Milligramm  
Min. = Minimum  
min. = Minute  
mg = Milligramm  
ml = Milliliter

mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule  
MRC = Medical Research Council  
MRT = Magnetresonanztomographie  
n; N = Anzahl  
p-Wert = Signifikanzwert  
PAS = Periodic-Acid-Schiff  
pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck  
PROMM = Proximale Myotone Myopathie  
QoL = Quality of Life (=Lebensqualität)  
rhGAA = rekombinante humane saure  $\alpha$ -Glukosidase  
SD = Standardabweichung (Standard deviation)  
sec. = Sekunden  
s.o. = siehe oben  
s.u. = siehe unten  
TM = TradeMark (eingetragenes Warenzeichen)  
U = Units  
u.a. = unter anderem  
UDP = Uridindiphosphat  
UTP = Uridintriphosphat  
v.a. = vor allem  
VK = Vitalkapazität  
VLCAD = Sehr-langkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel  
WGMS = Walton & Gardner-Medwin Scale  
WPW-Syndrom = Wolff-Parkinson-White-Syndrom  
z.B. = zum Beispiel  
♂ = männlich  
♀ = weiblich  
µm = Mikrometer  
µg = Mikrogramm  
°C = Grad Celcius

## **8.2 Danksagung**

Herzlicher Dank geht an Herrn Professor Dr. med. Benedikt Schoser für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die stets gute Betreuung während der Erstellung der Doktorarbeit, außerdem für Anregungen und Kritik sowie die große Geduld mit seiner Doktorandin.

Ich möchte außerdem dem Team und Stationsteam des Friedrich-Baur-Instituts für seine Unterstützung während der Datenerhebung ganz herzlich danken.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern in den Zentren in Bremen, Bonn, Halle, Würzburg, Magdeburg, Bad Bellingen, Erlangen und Mainz, die mir durch die gute Zusammenarbeit diese Doktorarbeit in dem Umfang erst möglich gemacht haben.

Schließlich danke ich meinem Lebensgefährten Sascha Hömig für seine Computerkenntnisse, aber vor allem für seine Geduld und moralische Unterstützung während der ganzen Schreibzeit.

### **8.3 Ehrenwörtliche Erklärung**

Diese Dissertation wurde selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

Hohenkammer, den .....

.....  
(Sonja Strothotte)

Dissertation eingereicht am: 04.05.2011