

Lebensqualität und Langzeit-Prognose von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Pfrimmer, Charlotte

aus Nürnberg

Gießen, 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinisches Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrische Neurologie, Muskelerkrankungen und Sozialpädiatrie

Betreuer und Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Hahn

Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Jux

Tag der Disputation: 25.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	ZIEL DER ARBEIT	5
3	THEORETISCHER HINTERGRUND	6
4	KLINISCHES OUTCOME VON PATIENTEN MIT INFANTILEM MORBUS POMPE IM SCHUL- UND ERWACHSENENALTER	11
4.1	Patienten und Methoden	11
4.2	Ergebnisse.....	22
	Internationale Patienten aus dem Pompe Registry	22
	Deutschsprachige Patienten	25
4.3	Diskussion.....	47
5	KLINISCHES BILD UND PROGNOSE BEI JUVENILEM MORBUS POMPE	66
5.1	Patienten und Methoden	66
5.2	Ergebnisse.....	68
5.3	Diskussion.....	75
6	HEIMTHERAPIE ALS BEHANDLUNGSOPTION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT MORBUS POMPE.....	79
6.1	Patienten und Methoden	79
6.2	Ergebnisse.....	81
6.3	Diskussion.....	88

7	ZUSAMMENFASSUNG	92
8	SUMMARY	94
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	96
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	98
11	TABELLENVERZEICHNIS	99
12	LITERATURVERZEICHNIS	100
13	ANHANG.....	117
14	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	184
15	ERKLÄRUNG.....	188
16	DANKSAGUNG.....	189

1 Einleitung

Der Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Benannt nach dem niederländischen Pathologen Johannes Cassianus Pompe ist diese neuromuskuläre Erkrankung auch unter den Begriffen „Glykogenose Typ 2“ und „Saure Maltase-Defizienz“ bekannt. Ursache vieler lysosomaler Speicherkrankheiten sind Gendefekte, die zu Mangel oder vollständigem Fehlen von Enzymen führen, welche für den Abbau intra- und extrazellulärer Makromoleküle essentiell sind. Eine solche Enzymdefizienz führt zu pathologischer Substratspeicherung (Martina et al. 2020). Ursächlich für den M. Pompe sind Mutationen im α -Glukosidase Gen auf Chromosom 17q25, was den vollständigen oder teilweisen Mangel des Enzyms α -1,4-Glukosidase (GAA) auslöst (Hirschhorn und Reuser 2001). GAA bewirkt den Abbau von Glykogen durch Hydrolyse der α -1,4-glukosidischen Bindung zwischen den Glukosemolekülen im sauren Milieu der Lysosomen (Taverna et al. 2020). Hieraus resultiert eine pathologische intra- und extralysosomale Speicherung von Glykogen sowie eine gestörte Autophagie, siehe **Abbildung 1** (Hirschhorn und Reuser 2001). Alter bei Manifestation und Schweregrad der Erkrankung hängen vom genetischen Defekt und der daraus resultierenden Restaktivität des Enzyms ab, wobei eine Skelettmuskelschwäche das klinische Bild in allen Altersgruppen dominiert (Hirschhorn und Reuser 2001; Kishnani et al. 2006a). Der M. Pompe hat ein sehr breites klinisches Spektrum. Es werden eine Säuglingsform (Infantile Onset Pompe Disease = IOPD) und eine später beginnende Form (Late Onset Pompe Disease = LOPD) unterschieden. Die später beginnende Form kann wiederum unterteilt werden in eine juvenile Form, die sich im Kindes- und Jugendalter manifestiert (Juvenile Onset Pompe Disease = JOPD) und eine Erwachsenenform. Die Inzidenz der IOPD in Europa beträgt etwa 1:120.000 und die der LOPD etwa 1:40.000 (Kishnani et al. 2006a; Schoser et al. 2017; Park 2021). Die LOPD ist definiert durch einen Symptombeginn nach dem ersten Lebensjahr. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mit langsam progredienter Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur bei moderater Erhöhung der Kreatinkinase (CK). Charakteristisch ist zudem eine meist frühe Beteiligung der Zwerchfellmuskulatur. Die LOPD verläuft chronisch progredient und führt unbehandelt letztlich zu schwerer motorischer Behinderung und ventilatorischer Insuffizienz bei reduzierter Lebenserwartung (Kishnani et al. 2006a; Hirschhorn und Reuser 2001).

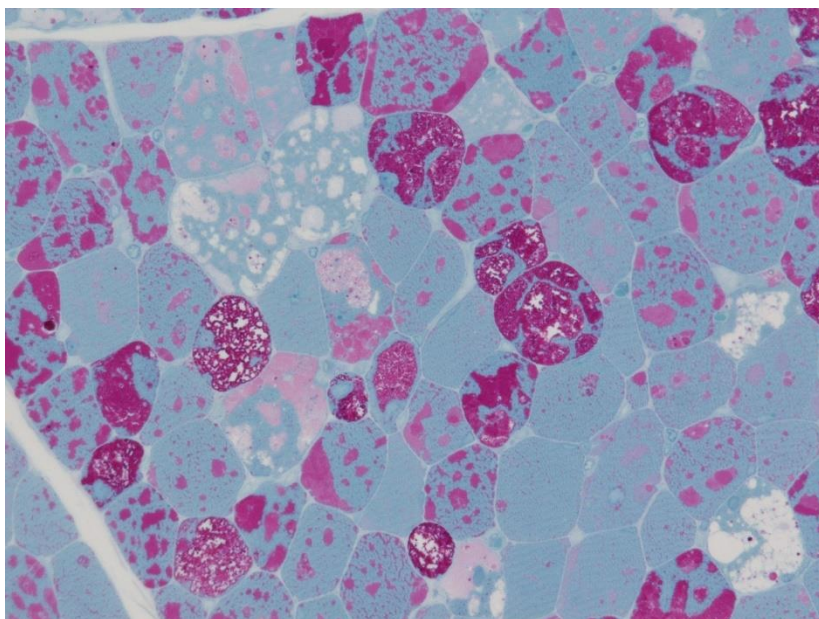


Abbildung 1: Morphologische Veränderungen am Skelettmuskel bei IOPD

Im PAS gefärbten Resin-Semidünn-Schnitt sind die pathologischen Glykogenablagerungen in den Muskelfasern violett und die leeren Vakuolen weiß dargestellt.

Bildquelle: Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. med. Anne Schänzer

Die deutlich schwerer verlaufende IOPD dagegen ist eine Multisystemerkrankung, bei der neben der Skelett- auch die Herzmuskulatur und weitere Organe betroffen sind (Kishnani et al. 2006a). Erkrankte Säuglinge weisen die typische Trias aus generalisierter muskulärer Hypotonie, hypertropher Kardiomyopathie (HCM) und stark erhöhten CK-Werten auf. Symptombeginn ist kurz nach der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten (Kishnani et al. 2006a). Unbehandelte Säuglinge erwerben nahezu keine motorischen Fähigkeiten und versterben fast ausnahmslos binnen 18 Monaten an kardiorespiratorischem Versagen (van den Hout et al. 2003).

In Europa steht seit 2006 eine Enzyersatztherapie (EET) mit rekombinanter humaner GAA (rhGAA, Alglucosidase alfa) für alle Formen des M. Pompe zur Verfügung (Fachinformation Myozyme). Zwar haben Studien bei Säuglingen mit IOPD sowie auch bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit LOPD belegen können, dass die EET bei allen Formen wirksam ist (Kishnani et al. 2007; Kishnani et al. 2009; van der Ploeg et al. 2010), doch bleibt der M. Pompe besonders bei Patienten mit IOPD trotz Enzymsubstitution eine schwerwiegende Erkrankung mit hoher Morbidität und relevanter Mortalität. Mittlerweile haben die ersten Patienten das Schul-, Jugend- und sogar das Erwachsenenalter erreicht. Infolge des verlängerten Überlebens ist ein neuer

Phänotyp mit multiplen Symptomen sichtbar geworden (Parini et al. 2018; van Gelder et al. 2012; Prater et al. 2012; Chakrapani et al. 2010). Hierzu zählen Herzrhythmusstörungen (van Capelle et al. 2018), Hör- und Sprachstörungen (Hsueh et al. 2021; van Capelle et al. 2010), Schluck- und Gedeihstörungen (van Gelder et al. 2012) sowie neurokognitive Auffälligkeiten (Ebbink et al. 2018; Ebbink et al. 2016). Studien über das klinische Bild und die Symptomatik bei mit EET behandelten Schulkindern und Jugendlichen mit M. Pompe gibt es bislang nur sehr wenige. Diese haben zumeist nur einzelne Symptome analysiert, während Daten zur Lebensqualität vollständig fehlen (Spiridigliozzi et al. 2012; Spiridigliozzi et al. 2017; Parini et al. 2018; van Capelle et al. 2018; Ebbink et al. 2018; Prater et al. 2012).

Auch für die milder verlaufenden Formen des M. Pompe (JOPD) im Kindes- und Jugendalter stehen wenig Daten zur Verfügung. Die klinische Manifestation ist sehr variabel, so dass bei diesen Patienten häufig Monate bis Jahre zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung liegen (van Capelle et al. 2016). Dies liegt auch daran, dass die Symptomatik unspezifisch ist. Sie reicht von Muskelschwäche und -schmerzen über Fatigue bis hin zu chronischer Diarrhoe (van Capelle et al. 2016; Holzwarth et al. 2022). Im Labor finden sich in bis zu 95% der Fälle eine geringe bis moderate Erhöhung der CK sowie der Transaminasen und der Laktatdehydrogenase (LDH) (Kishnani et al. 2006a).

Die EET erfolgt als intravenöse Infusion über bis zu acht Stunden in ein- bis zweiwöchigen Abständen. Die regelmäßigen Enzymgaben stellen eine große Herausforderung für die betroffenen Familien dar, da sie häufig weite Anfahrtswege haben und die Infusionen in der Klinik mit großem zeitlichem Aufwand und psychischer Belastung verbunden sind. Um diese gering zu halten, besteht bei vielen betroffenen Familien der Wunsch, die EET zu Hause als sogenannte Heiminfusionstherapie durchzuführen. Hierzu existieren bereits langjährige Erfahrungen aus verschiedenen Ländern bei Kindern und Erwachsenen mit anderen lysosomalen Speicherkrankheiten (Burton et al. 2009; Beck et al. 2013; Burton et al. 2010). Eine Konsensus Empfehlung für den deutschsprachigen Raum zur Heiminfusionstherapie bei M. Pompe, die auch Kinder einschließt, wurde 2020 erstellt (Hahn et al. 2021). Bisher liegen aber nur sehr wenige Publikationen zu diesem Thema vor (Heinrich et al. 2023; Ditters et al. 2023a). In den letzten Jahren sind in einigen wenigen Zentren Patienten in die Heimtherapie überführt worden, dennoch bleibt dieses Therapieangebot weiterhin

begrenzt und häufig mit Skepsis behaftet. Eine wesentliche Ursache hierfür dürfte die fehlende praktische Erfahrung behandelnder Ärzte bezüglich Initiierung, Delegation und Supervision dieser Therapieform sowie die Sorge vor Regressansprüchen der Krankenkassen sein (Hahn et al. 2021). Aufgrund der Langzeitdaten zur guten Verträglichkeit und sehr selten gemeldeter infusionsassoziierten Komplikationen kann eine Verlagerung der Infusionstherapie vom Krankenhaus in das häusliche Umfeld bei allen Patienten mit M. Pompe erwogen werden (Schoser et al. 2017; Kuperus et al. 2017). Es müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Die Entscheidung, ob eine Heimtherapie begonnen werden kann, muss für jeden Patienten individuell getroffen werden. Die ersten Infusionsgaben müssen in einem spezialisierten Zentrum mit professioneller Überwachung erfolgen. Hauptrisiko ist das Auftreten von infusionsassoziierten allergischen Reaktionen (IAR). Die große Mehrzahl an IAR verläuft mild bis mittelschwer und ist durch Beenden der Infusion sowie ggf. Verabreichung von H1-Blockern und Steroiden problemlos zu kontrollieren, da es sich meist nicht um klassische allergische Reaktionen vom Soforttyp handelt. Allergische Reaktionen treten meist in den ersten vier Monaten nach Beginn der EET auf, werden aber selten auch noch Jahre nach bis dahin problemloser Medikamentengabe beobachtet (Vries et al. 2017; Das et al. 2017). Die Delegation ist auch aus juristischer Sicht unter bestimmten Umständen möglich. Der behandelnde Arzt rezeptiert das zu infundierende Medikament, die Prämedikation und die Notfallmedikation. Die Delegation der Durchführung der Heiminfusionstherapie erfolgt schriftlich ad personam an speziell geschulte Pflegekräfte. Die Endverantwortung für die korrekte Durchführung der EET verbleibt beim Arzt. Die Zeitintervalle für die Übermittlung der Infusionsprotokolle müssen festgelegt werden. Wünschenswert wäre das Zusammentragen der Erfahrungen einer größtmöglichen Anzahl von Patienten in Heimtherapie als zukünftige Diskussionsgrundlage.

2 Ziel der Arbeit

In dieser Dissertation sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- ➔ Welche Probleme haben Kinder mit IOPD, die das Schulalter erreicht haben? Welche motorischen Fähigkeiten konnten sie erlernen und welche davon sind zum Zeitpunkt der letzten aktuellen Untersuchung noch möglich? Wie sind die kardialen, respiratorischen und kognitiven Funktionen? In welchem Ernährungszustand befinden sich solche langzeitüberlebenden Kinder mit IOPD?

- ➔ In welchem Alter und mit welchen klinischen Symptomen präsentieren sich Kinder mit JOPD, bei denen die Diagnose nach dem ersten und vor dem 18. Geburtstag gestellt wurde? Was sind Indikationen zur Diagnostik und wie erfolgt die Diagnosestellung? Wie ist die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp?

- ➔ Wo, wie und durch wen erfolgt die Enzyersatztherapie bei Kindern mit M. Pompe? Wie ist die Lebensqualität von Kindern unter EET? Wie zufrieden sind Familien, bei denen die EET als Heimtherapie erfolgt?

3 Theoretischer Hintergrund

Bei etwa einem Viertel aller Patienten mit M. Pompe manifestiert sich die Erkrankung im Säuglingsalter. Typische Vorstellungsgründe sind eine Trinkschwäche, schlechtes Gedeihen, vermehrtes Schwitzen bei Anstrengung, ein Herzgeräusch, gehäufte respiratorische Infekte und ein erniedrigter Muskeltonus („Floppy Infant“). Die Säuglinge zeigen eine ausgeprägte, rumpfbetonte Muskelhypotonie mit Zurückfallen des Kopfes im Traktionsversuch, siehe **Abbildung 2**. Typisch ist auch eine leichte Zungenprotrusion bei offenstehendem Mund und milder Makroglossie. Durch Affektion der Zwerchfellmuskulatur kommt es zu einer raschen und oberflächlichen, oft paradoxen Atmung. Das Röntgen-Thorax Bild zeigt eine ausgeprägte Kardiomegalie, siehe **Abbildung 2** und im Echokardiogramm findet sich regelhaft eine hypertrophe, häufig obstruktive Kardiomyopathie (HC(O)M), siehe **Abbildung 3** (Kishnani et al. 2006a; Hahn et al. 2015; van den Hout et al. 2003). Schwierigkeiten beim Saugen und Schlucken können die Sondierung der Nahrung über eine nasogastrale Sonde erfordern. Im Blutbild fällt neben den zumeist stark (5-10fach) erhöhten CK-Werten auch eine Erhöhung der LDH, der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) auf (van den Hout et al. 2003). Eine Herzinsuffizienz wird durch stark erhöhte Werte des Brain Natriuretic Peptide (BNP) oder des pro-BNP widerspiegelt (Hahn et al. 2006). Ohne Behandlung verläuft die Erkrankung rasch letal.

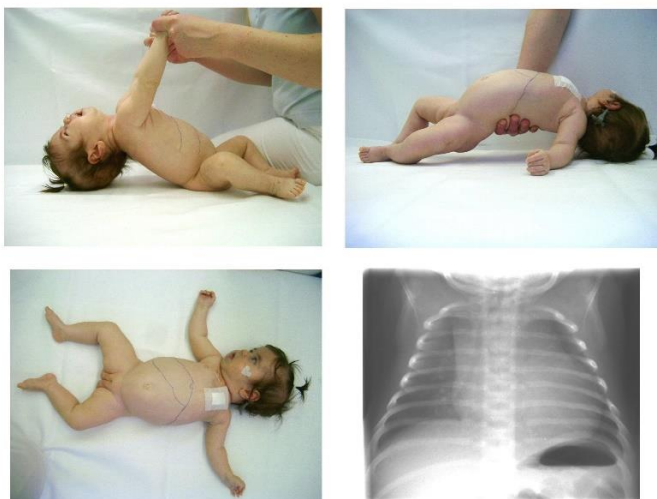


Abbildung 2: Vier Monate altes Mädchen mit IOPD und ausgeprägter Muskelhypotonie sowie Kardiomegalie im Röntgen-Thorax

Bildquelle: Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hahn

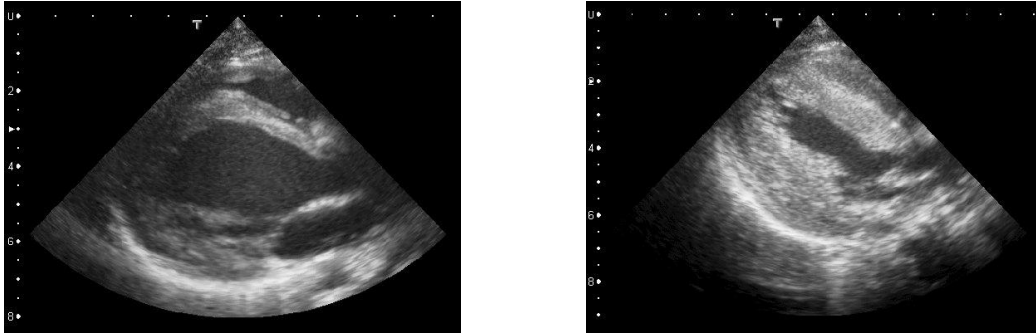


Abbildung 3: Echokardiogramm eines Mädchens mit IOPD mit progredienter hypertropher Kardiomyopathie im Alter von zwölf Wochen (links) und 40 Wochen (rechts)

Bildquelle: Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hahn

In den 1990er Jahren wurden erste Studien mit rhGAA, gereinigt aus Kaninchenmilch oder aus gentechnisch veränderten Zellkulturen von chinesischen Hamsterovarienzellen, an einer kleinen Kohorte von IOPD-Patienten durchgeführt. Die HCM wurde deutlich verbessert und das Überleben aller Patienten über das erste Lebensjahr hinaus verlängert (van den Hout et al. 2000; van den Hout et al. 2001; Amalfitano et al. 2001). Im Jahr 2006 wurden die Resultate einer multinationalen, multizentrischen Open-Label-Studie veröffentlicht, welche die ersten vielversprechenden Ergebnisse bestätigte. Es konnte gezeigt werden, dass die EET mit rhGAA signifikant das Gesamtüberleben und auch das beatmungsfreie Überleben verlängerte (Kishnani et al. 2006b). Außerdem führte sie zu einer Verringerung der linksventrikulären Muskelmasse, welche eine Umkehr der HCM widerspiegelt (Kishnani et al. 2006b). In einer weiteren, zulassungsrelevanten Studie mit 18 Säuglingen, die bei Behandlungsbeginn maximal sechs Monaten alt waren, wurde die Bedeutung eines frühzeitigen Behandlungsbeginns, insbesondere für das optimale motorische Ansprechen, unterstrichen (Kishnani et al. 2007). Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung (20 mg/kg alle zwei Wochen und 40 mg/kg alle zwei Wochen) bezüglich Sicherheit und Effizienz beobachtet werden (Kishnani et al. 2007; Kishnani et al. 2009). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die EET mit Alglucosidase alfa (Myozyme) im Jahr 2006 in Europa mit einer empfohlenen Dosis von 20 mg/kg alle zwei Wochen zugelassen.

Die EET zielt darauf ab, den zugrundeliegenden Enzymmangel zu kompensieren. Dabei wird rhGAA dem Patienten intravenös infundiert und über rezeptorvermittelte

Endozytose im Lysosom aufgenommen. Dort soll es die katalytische Funktion des defekten, körpereigenen Enzyms übernehmen, siehe **Abbildung 4**.

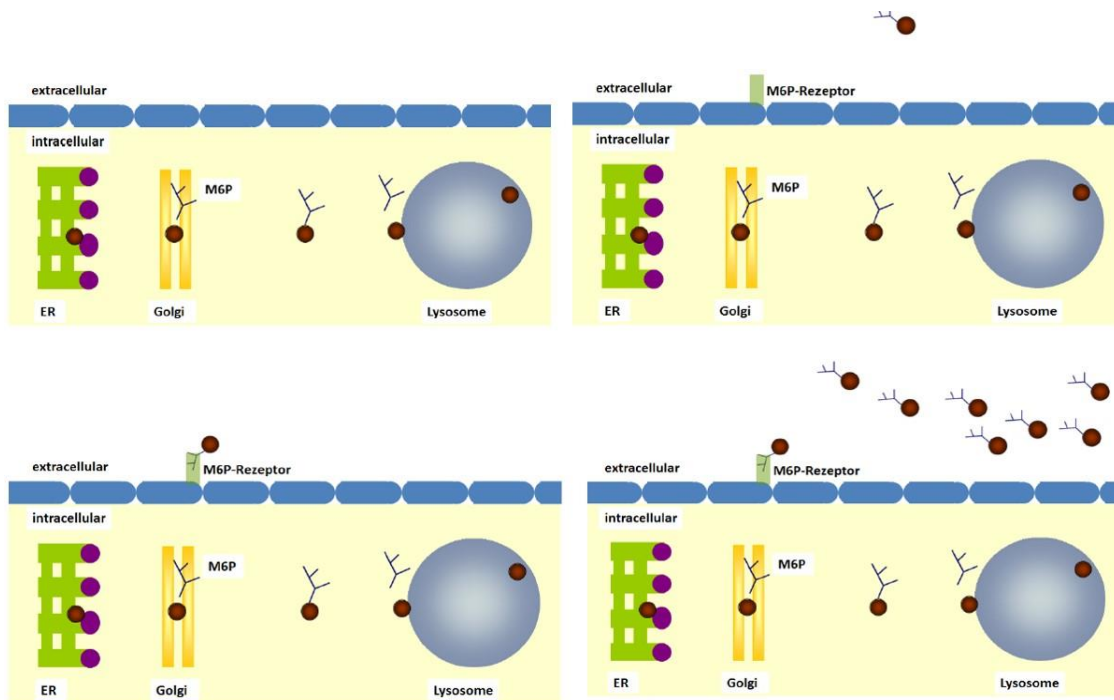


Abbildung 4: Wirkweise der EET

Die GAA wird im Endoplasmatischen Retikulum gebildet, im Golgi-Apparat mit einem Mannose-6-Phosphat-Rest versehen und anschließend über rezeptorvermittelte Endozytose ins Lysosom aufgenommen. Im sauren Milieu der Lysosomen bewirkt die GAA den Abbau von Glykogen durch Hydrolyse der α -1,4-glukosidischen Bindung zwischen den Glukosemolekülen. Alle Muskelzellen weisen an ihrer Oberfläche Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren auf, über die irrtümlich in die Blutbahn gelangte GAA-Moleküle wieder in die Zelle aufgenommen werden können. Bei M. Pompe kann aufgrund des GAA-Mangels Glukose nicht vom Glykogen abgespalten werden. Pathologische Glykogenspeicherung und gestörte Autophagie führen schließlich zur Zelledestruktion. Bei der EET wird rekombinant hergestellte GAA infundiert, welche über die Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren in die Muskelzelle aufgenommen wird und die Funktion des defekten körpereigenen Enzyms übernimmt.

Bildquelle: Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hahn

Die Diagnosestellung eines M. Pompe erfolgt durch den Nachweis einer erniedrigten α -Glukosidase Aktivität in Lymphozyten bei saurem pH und gleichzeitiger Hemmung anderer α -Glukosidasen neutrophiler Granulozyten durch Acarbose (Winchester et al. 2008). Eine weitere, einfache und minimal invasive Methode ist die Enzymaktivitätsmessung mittels Trockenbluttest. Bei der IOPD ist die Restenzymaktivität $< 1\%$ (Hirschhorn und Reuser 2001; van der Ploeg und Reuser 2008). Ungefähr 60% der IOPD Patienten bilden ein nicht funktionierendes GAA-Protein,

während die übrigen überhaupt kein Enzym bilden können (Banugaria et al. 2011). Die erstgenannten Patienten werden als CRIM (Cross Reactive Immunostained Material)-positiv und die letztgenannten als CRIM-negativ klassifiziert. Zur Bestätigung der Diagnose wird empfohlen, eine genetische Analyse des GAA-Gens beim Patienten und den Eltern durchzuführen (Kishnani et al. 2006a). Anhand des Genotyps lässt sich in ca. 90% der Fälle der CRIM-Status vorhersagen (Bali et al. 2012). In der Mutationsdatenbank des Pompe-Centers des Erasmus MC Rotterdam finden sich Informationen über Schwere und CRIM-Status von mittlerweile mehr als 900 GAA-Varianten (Niño et al. 2019; Erasmus MC University Medical Center Rotterdam 2024). Die Bedeutung des CRIM-Status und hoher Antikörpertiter gegen die rhGAA (rhGAA-AK) wurde erstmals 2010 beschrieben (Kishnani et al. 2010). Bereits in der Zulassungsstudie von 2001 wurde bei den CRIM-negativen Patienten eine Antikörperbildung mit einhergehender klinischer Verschlechterung beobachtet (Amalfitano et al. 2001). *Kishnani et al.* attribuierten dem negativen CRIM-Status eine negative prädiktive Rolle: in einer Kohorte von 32 mit EET behandelten IOPD-Patienten waren in einem Alter von 27.1 Monaten alle der CRIM-negativen Patienten entweder verstorben oder auf ein Beatmungsgerät angewiesen, während der Anteil der Verstorbenen oder invasiv Beatmeten unter den CRIM-positiven Patienten nur 19% betrug (Kishnani et al. 2010). Die Autoren führten das schlechte Outcome der CRIM-negativen Kinder auf die frühere Entwicklung höherer Serumtitere gegen die rekombinante GAA zurück (Kishnani et al. 2010). Da CRIM-negative Patienten überhaupt keine eigene GAA bilden, ist für sie das rekombinant hergestellte, humane Enzym körperfremd und sie reagieren auf die Substitution häufiger mit der Bildung hoher, neutralisierender Antikörpertiter (high-sustained antibodytiter, HSAT) (Banugaria et al. 2011). Die Entwicklung von HSAT kann auch bei CRIM-positiven Patienten vorkommen (Banugaria et al. 2011), dies ist aber wesentlich seltener der Fall (van Gelder et al. 2015; Banugaria et al. 2011). Etwa 90% der IOPD-Patienten, die mit Alglucosidase alfa behandelt werden, bilden IgG-Antikörper (IgG-AK) (Fachinformation Myozyme; Kishnani et al. 2010; Nicolino et al. 2009), wobei die Mehrheit bei fortgesetzter Behandlung eine immunologische Toleranz entwickelt (Banugaria et al. 2011; Wang et al. 2008). Die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten bildet in den ersten 3 Monaten der Therapie Antikörper (Nicolino et al. 2009), manchmal werden die Antikörper jedoch auch plötzlich positiv und erreichen ihren Höhepunkt mehrere Jahre nach Beginn der EET (Broomfield et al. 2016). Es werden zwei relevante Klassen von Immunglobulin-Antikörpern unterschieden: hohe anhaltende IgG-AK

führen zur Verschlechterung des klinischen Status und zur Verkürzung des beatmungsfreien Überlebens (Banugaria et al. 2011; Kishnani et al. 2010; Desai et al. 2019), während es durch die Entwicklung von IgE-AK zu IAR bis hin zur Anaphylaxie kommen kann (Desai et al. 2019).

Der CRIM-Status sollte möglichst vor Therapiebeginn bestimmt werden, um ggf. eine prophylaktische, immunmodulatorische Behandlung zu initiieren. Beginnend 2009 wurden verschiedene Immunmodulationsschemata entwickelt, mit dem Ziel, die Toleranz gegenüber der EET langfristig zu wahren (Banugaria et al. 2013a; Kazi et al. 2017; Poelman et al. 2019; Mendelsohn et al. 2009). Insgesamt wurden positive Effekte bezüglich Überleben und Erwerb der Gehfähigkeit beobachtet, aber die Bildung von rhGAA-AK und das Auftreten von IAR konnten nicht vollständig verhindert werden (Poelman et al. 2020). Ein prophylaktischer Beginn der Immunmodulation vor Beginn der EET ist dem späteren, therapeutischen Einsatz vorzuziehen. Er geht mit einem höheren Sicherheitsprofil aufgrund kürzerer Anwendungsdauer und niedrigeren Dosen sowie einem besserem klinischem Outcome einher (Desai et al. 2019). Derzeit wird empfohlen, bei CRIM-negativen Patienten vor Beginn der EET mit einer Immunmodulation zu beginnen und die rhGAA-IgG-AK in monatlichen Abständen zu messen (Banugaria et al. 2013b).

4 Klinisches Outcome von Patienten mit infantilem Morbus Pompe im Schul- und Erwachsenenalter

4.1 Patienten und Methoden

Patientenkollektiv

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 85/20).

Es wurden die Daten zweier Kohorten erhoben und ausgewertet.

Die erste Kohorte bestand aus Patienten, welche im internationalen Pompe Registry erfasst waren. Dies ist das größte Patientenregister für M. Pompe, in welchem global medizinische Daten zum Krankheitsverlauf von Kindern und Erwachsenen mit M. Pompe gesammelt werden. Das Register ist firmenfinanziert von Sanofi Genzyme (Sanofi Genzyme 2022). Die im November 2020 gestellte Fragestellung an das Registry umfasste den klinischen Status von IOPD-Patienten, die mindestens zehn Jahre alt waren, mit Fokus auf die motorischen, kardialen, respiratorischen und kognitiven Funktionen. Als Einschlusskriterien wurden ein Symptombeginn vor Vollendung des ersten Lebensjahres, das Vorliegen einer HCM bei Diagnosestellung und ein Alter von mindestens zehn Jahren zum Zeitpunkt der Datenabfrage festgelegt.

Parallel wurde eine zweite Kohorte detailliert nachuntersucht. Hierfür kontaktierten wir neuromuskuläre Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die auf die Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten spezialisiert sind und erfragten ihre Unterstützung. Die Familien wurden entweder telefonisch oder direkt vor Ort über Inhalt und Ziele der Studie informiert. Nach Darstellung des Ablaufs wurde angefragt, ob Bereitschaft zur Teilnahme bestünde. Das schriftliche Einverständnis der Eltern und der einwilligungsfähigen Patienten wurde vor Beginn eingeholt. Der Krankheitsverlauf wurde retrospektiv erhoben und zusätzlich wurde im Rahmen der Studienuntersuchung der aktuelle klinische Status erfasst. Aufgrund der geringen Anzahl älterer Überlebender beschlossen wir deutschsprachige Patienten bereits ab einem Alter von sieben Jahren einzuschließen. Weitere Einschlusskriterien waren eine enzymatisch und genetisch gesicherte Diagnose mit HCM, Enzymaktivität der GAA $< 1\%$ und Symptombeginn vor

Vollendung des sechsten Lebensmonats. Dies entsprach einem Geburtszeitraum bis Februar 2015. Die Untersuchungen erstreckten sich auf den Zeitraum von Juni 2020 bis Januar 2022. Die in Deutschland lebenden Patienten wurden durch mich untersucht, zehn Patienten im Rahmen von Kontrollterminen in ihrem Zentrum, die übrigen drei Kinder und Jugendlichen wurden zu Hause aufgesucht. Zwei Patienten aus Österreich wurden von ihrer betreuenden Ärztin Frau Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Huemer untersucht. Somit entstand für die Familien nur ein geringer Mehraufwand.

Untersuchungsablauf

Vorbereitend auf die Untersuchung wurde anhand der Krankenakten der *Fragebogen für Patienten mit infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe älter als sieben Jahre* (FGB-IOPD \geq 7, siehe Anhang 1) ausgefüllt. Die zeitliche Dauer der Untersuchung betrug durchschnittlich drei Stunden. Die folgenden Testungen wurden stets in derselben Reihenfolge durchgeführt.

Zunächst wurde in einem ausführlichen Gespräch mit den Eltern der Krankheitsverlauf besprochen und der FGB-IOPD \geq 7 ergänzt. Es folgte eine neurologische Untersuchung der Patienten. Daraufhin wurde das allgemeine Intelligenzniveau mit Hilfe des Culture Fair Intelligence Tests (CFT) geprüft. Zur Erfassung der feinmotorischen Geschicklichkeit wurden der 9 Hole Peg Test (9-HPT) und zur Erhebung des motorischen Status der Quick Motor Function Test (QMFT) und der 6 Minuten Gehstest (6-minutes-walk-test, 6MWT) durchgeführt. Zuletzt wurde eine Sprachaufnahme der Patienten aufgezeichnet. Nach Anleitung, Einarbeitung und eigenständiger Durchführung unter Aufsicht der Mitarbeiter des sozialpädiatrischen Zentrums sowie der neuropädiatrischen Station des Universitätsklinikums Gießen wurden die Testungen und Untersuchungen der Patienten durch mich vorgenommen. Während der Testungen füllten die Eltern parallel zwei Fremdbeurteilungsbögen aus: die Verhaltensmerkmale ihres Kindes wurden mit Hilfe der Child Behavior Checklist/6-18R (CBCL/6-18R) und der Gesundheitszustand des Kindes anhand des Short-Form36-Health Survey (SF-36) erfasst.

Im folgenden Abschnitt werden die angewandten Testverfahren erläutert.

Der selbstkonzipierte FGB-IOPD \geq 7 ist in vier Unterpunkte gegliedert und dient zur umfassenden Erhebung des Gesundheitszustandes. Mit den Unterpunkten „Allgemeines“, „Aktueller Status (Zeitraum von bis zu sechs Monaten vor Testdatum)“, „Verlauf (seit

Beginn der EET bis sechs Monate vor Testdatum)“ und „Historie (Zustand vor Beginn der EET)“ sollte der Krankheitsverlauf möglichst detailliert und chronologisch übersichtlich erhoben werden. Informationen für den Fragebogen wurden aus den Krankenakten, durch die körperliche Untersuchung, Einschätzungen der zuständigen Neuropädiater und durch Gespräche mit den Eltern gewonnen. Inhaltlich umfasst der Erhebungsbogen systematisch Fragen zu allen betroffenen Organsystemen, dem Ernährungszustand, Art der Beschulung, Blutuntersuchungen, zur Durchführung der Enzyersatztherapie sowie zum Auftreten von IAR.

Beginnend mit den motorischen Fähigkeiten wurden eine Kraftminderung bestimmter Muskelgruppen und das Erreichen der motorischen Meilensteine (Treppensteigen, freies Gehen, Krabbeln/Robben, freies Sitzen, Kopfkontrolle) erhoben.

Zur Erfassung der Herzfunktion wurden die Ergebnisse echokardiographischer Untersuchungen herangezogen. Erfasst wurden das Vorliegen einer HCM (linksventrikulärer Massenindex > eine Standardabweichung) in der Echokardiographie sowie von Herzrhythmusstörungen im Elektrokardiogramm (EKG). Für die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse wurde die Befundung der Untersuchungen durchführenden Kardiologen genutzt. Es wurden alle vorliegenden Untersuchungsergebnisse herangezogen.

In Bezug auf die respiratorische Funktion wurde der Beatmungsstatus abgefragt. Weiterhin wurden Ergebnisse von Lungenfunktionstestungen berücksichtigt und die ungefähre Anzahl an Pneumonien erfasst.

Zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurden Größe, Gewicht und BMI bestimmt. Z-Scores für Größe und Gewicht für Patienten < 18 Jahre wurden anhand der Normwerte von *Kromeyer-Hauschild et al.* (Kromeyer-Hauschild et al. 2001) kalkuliert, für Patienten > 18 Jahre anhand der deutschen Normdaten von *Hemmelmann et al.* (Hemmelmann et al. 2010). Daraufhin wurde die Art der Nahrungsaufnahme erfragt. Hierzu wurde in einem ersten Schritt eine Einteilung nach $FGB-IOPD \geq 7$ in Nahrungsaufnahme „oral“ oder „per PEG/ Sonde“ und „selbstständig“ versus „mit Hilfe“ vorgenommen. Anschließend wurde die deutsche Übersetzung der Functional Oral Intake Scale (FOIS-G) herangezogen, um die Nahrungsaufnahme anhand einer siebenstufigen Skala genauer zu beschreiben, siehe **Tabelle 1**. Die FOIS-G ist ein Messinstrument zur Beurteilung der funktionellen, oralen

Aufnahme bei Patienten mit Dysphagie, welches eigentlich zur Befunddokumentation bei der Flexiblen Endoskopischen Schluckevaluation verwendet wird (Hamzic et al. 2021).

Tabelle 1: FOIS-G

Stufe 1	Keine orale Ernährung
Stufe 2	Sondenabhängig mit minimalen Versuchen oraler Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme
Stufe 3	Sondenabhängig mit regelmäßiger oraler Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme
Stufe 4	Vollständig orale Aufnahme einer Nahrungsmittelkonsistenz
Stufe 5	Vollständig orale Aufnahme mehrerer Nahrungsmittelkonsistenzen; spezielle Zubereitung oder Kompensation erforderlich
Stufe 6	Vollständig orale Aufnahme mehrerer Nahrungsmittelkonsistenzen ohne spezielle Zubereitung; Einschränkung bestimmter Nahrungsmittel erforderlich
Stufe 7	Vollständig orale Nahrungsaufnahme ohne Einschränkungen

Bei den IOPD-Patienten wurde die Einteilung jedoch nicht durch eine endoskopische Schluckevaluation vorgenommen, sondern nur anamnestisch anhand der beschriebenen Nahrungsaufnahme.

Die Hörfunktion wurde mithilfe vorhandener Untersuchungsergebnisse von Audiometrie bzw. Hirnstammaudiometrie und die Sehfunktion anhand der Bestimmung des Visus bzw. des Tragens einer Brille erhoben.

Für die Beurteilung der Verständlichkeit der Sprache wurden Videotonaufnahmen gemacht. Diese wurden nach Mitbeurteilung eines erfahrenen Neuropädiaters (AH) nach $FGB-IOPD \geq 7$ auf einer vierstufigen Skala von „kann nicht sprechen“ über „kaum mehr verständlich“, „noch gut verständlich“ bis hin zu „normal“ eingeordnet.

Bei den Blutuntersuchungen war der Verlauf der Werte der CK, LDH, GOT, GPT und rhGAA-AK von Interesse. Der Schweregrad der IAR wurde nach der S2-Leitlinie

„Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“ eingeteilt. Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen, siehe **Tabelle 2** (Ring et al. 2014).

Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen

Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem	Nausea, Krämpfe, Erbrechen	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg >20/min), Hypotension (Abfall >20mmHg systolisch), Arrhythmie
III	Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Schock
IV	Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Ein hoher, persistierender Antikörpertiter (high-sustained antibody titer, HSAT) ist definiert als ≥ 51.200 mindestens sechs Monate nach Start der EET, ein mittelhoher Titer (sustained intermediate titer, SIT) ≥ 12.800 oder < 51.200 innerhalb der ersten zwölf Monate nach Therapiestart und ein niedriger Titer (low titer, LT) ≤ 6.400 innerhalb der ersten zwölf Monate nach Therapiestart (Kazi et al. 2019; Groot et al. 2019).

Erfassung des motorischen Status: Quick Motor Function Test, 6 Minuten Gehstest und 9 Hole Pegboard Test

Die feinmotorische Geschicklichkeit wurde mittels 9-HPT ermittelt. Unter Zeitmessung müssen neun Dübel aus Kunststoff einzeln mit einer Hand aus einem flachen Behälter genommen und in die dafür vorgesehenen Löcher auf dem Testbrett gesteckt werden.

Wenn alle Löcher bestückt sind, muss der Patient mit derselben Hand die Dübel einzeln wieder aus dem Testbrett entnehmen und in den Behälter zurücklegen. Die Testergebnisse für die dominante Hand und die nicht-dominante Hand wurden alters- und geschlechtsspezifisch ausgewertet und als Z-Scores in Abweichung der Referenzdaten von *Poole et al.* angegeben (Poole et al. 2005).

Zur Erfassung der motorisch-koordinativen Fähigkeiten kam der QMFT zur Anwendung. Dies ist ein Motorik-Test mit 16 Aufgaben, der speziell für M. Pompe Patienten entwickelt und validiert wurde. Die Durchführung wird pro Aufgabe anhand einer fünfstufigen Skala mit null bis vier Punkten bewertet. Objektivität wird durch ausformulierte Antwortmöglichkeiten erlangt. Es kann ein Gesamtergebnis zwischen null und 64 Punkten erreicht werden. Die Interrater- und Intrarater-Zuverlässigkeit sind gut (0.78 bis 0.98 und 0.76 bis 0.98). Bezüglich der Validität wird eine starke Korrelation mit den Ergebnissen des Handdynamometers ($r = 0.81$) und der manuellen Muskeltestung ($r = 0.89$) erreicht (van Capelle et al. 2012). Ausgewertet wurden die Einzelergebnisse aller 16 Items und das Gesamtergebnis. Die Ergebnisse wurden zur Veranschaulichung in eine Prozentskala transformiert (100% entspricht einer normalen Motorik).

Die gehfähigen Patienten absolvierten den 6MWT. Dies ist ein Funktionstest, der mit standardisierter Ausführungsanweisung gut die körperliche Leistungsfähigkeit von Kindern widerspiegelt. Die Gehdistanz wurde „konventionell“ durch Zählung der zurückgelegten Runden gemessen. Die Z-Scores für Alter und Größe wurden anhand der Normdaten der PH Austria errechnet (Geiger et al. 2007).

Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus (CFT 1-R und CFT 20-R)

Aufgrund der unterschiedlichen Ethnien der Patienten entschieden wir uns, mit dem Culture Fair Intelligence Test 1-Revision (CFT 1-R) bzw. Culture Fair Intelligence Test 20-Revision (CFT 20-R) einen sprachfreien Intelligenztest zu verwenden, welcher möglichst frei von soziokulturellen und erziehungsspezifischen Einflüssen ist. Verzerrungen durch sprachliche Kenntnisse sollten möglichst minimiert werden.

Der CFT 1-R stellt eine partielle Adaption und Anpassung des „Culture Fair Intelligence Tests – Scale 1“ von R. B. Catell dar (Weiß und Osterland 2013). Das Testverfahren ermöglicht die Bestimmung der Grundintelligenz, d.h. der Fähigkeit, in neuartigen Situationen und anhand von sprachfreiem, figuralem Material Denkprobleme zu erfassen,

Regeln zu erkennen, Beziehungen herzustellen, Merkmale zu identifizieren und rasch wahrzunehmen (Weiß und Osterland 2013). In den sechs Untertests werden plausible Zuordnung von Figur und Symbol, visuelle Orientierung und Aufmerksamkeit, Wiedererkennung von Ähnlichkeiten, aktives schlussfolgerndes Denken, Klassifizieren von Merkmalen sowie Erfassen und Fortführen von Regeln und Zusammenhängen geprüft. Der CFT 1-R ist einsetzbar bei Kindern im Alter von 5.4 bis 9.11 Jahren. Eine hohe Objektivität wird durch die genaue Durchführungsanweisung und Auswertungsvorschrift erlangt. Die Reliabilitätskoeffizienten liegen in den Untertests zwischen $r = .63$ und $r = .86$, in den Summenwerten der Subtests 1-3 und 4-6 bei $r = .88$ und $r = .94$. Bezüglich der Validität wird eine mittlere Korrelation der CFT 1-Gesamtleistung mit dem Handlungsteil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIK) von $r = .66$ angegeben (Weiß und Osterland 2013).

Ab einem Alter von 9.0 Jahren wurde der ähnlich konzipierte CFT 20-R verwendet, welcher bei Kindern > 8.5 Jahren eingesetzt werden kann. Dieser ist ebenfalls sprachfrei und beinhaltet rein figurale Aufgaben. Er besteht aus 101 Items, aufgeteilt in zwei Testteile, die in je vier Subtests gegliedert sind. Zur Auswertung kam die Langform (Berücksichtigung beider Testteile), wobei Testteil 1 in der angegebenen Mindesttestzeit durchgeführt wurde. Der Test liefert gute Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivitäten. Die Gesamtreliabilität beider Teile wird mit $r = .96$ beschrieben (Weiß 2019). Hinsichtlich der Konstrukt- bzw. faktoriellen Validität wird eine Korrelation mit dem „g“-Faktor („allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit“) für die vier Subtestarten von $r = .78$ bis $r = .83$ angegeben. Auch hier wird vor allem die „General Fluid Ability“ gemessen (Weiß 2019). Die ermittelten IQ-Werte wurden mit Hilfe des multiaxialen Klassifikationsschemas für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter basierend auf dem ICD-10 kategorisiert, siehe **Tabelle 3** (Remschmidt et al. 2012).

Tabelle 3: Klassifikation der IQ-Werte zur Beschreibung von Intelligenzstörungen basierend auf dem ICD-10 (Remschmidt et al. 2012)

Einteilung	IQ
Sehr hohe Intelligenz	≥ 130
Hohe Intelligenz	115 - 129
Normale Intelligenz	85 - 114
Niedrige Intelligenz	70 - 84
Leichte Intelligenzminderung	50 - 69
Mittelgradige Intelligenzminderung	35 - 49
Schwere Intelligenzminderung	20 - 34
Schwerste Intelligenzminderung	< 20

Erfassung von Verhaltensmerkmalen (Child Behavior Checklist, CBCL/6-18R)

Zur Erfassung der Ausprägung von Verhaltensmerkmalen und -problemen wurde der Elternfragebogen der CBCL/6-18R verwendet. Der Fragebogen gliedert sich in die beiden Teile „Kompetenzen“ und „Problemskalen“. Im ersten Teil werden anhand von sieben Items die Kompetenzen in den drei Unterskalen „Aktivitäten“, „Soziale Kompetenz“ und „Schule“ erfragt. Neben drei Einzelergebnissen kann auch ein Gesamtergebnis („Kompetenzen gesamt“) berechnet werden. Der zweite Teil umfasst 113 beschriebene Eigenschaften und Handlungsweisen, welche von den Eltern auf einer dreistufigen Skala (von 0 = „nicht zutreffend“ bis 2 = „genau oder häufig zutreffend“)

bezogen auf den Zeitraum der letzten sechs Monate bis zum Testzeitpunkt eingeordnet werden sollen. Für die Auswertung werden acht beurteilungsübergreifende Syndromskalen („Ängstlich/ depressiv (AD)“, „Rückzüglich/ depressiv (RD)“, „Körperliche Beschwerden (KB)“, „Soziale Probleme (SP)“, „Denk-, Schlaf- und repetitive Probleme (DP)“, „Aufmerksamkeitsprobleme (AP)“, „Regelverletzendes Verhalten (RV)“ und „Aggressives Verhalten (AV)“) gebildet. Diese können einzeln analysiert und ausgewertet werden. Fünf der acht Skalen werden durch Faktorenanalyse zweiter Ordnung zu den zwei Gruppen „Internale Probleme“ (AD, RD, KB) und „Externale Probleme“ (RV, AV) zusammengefasst. Auch hier kann ein Gesamtwert berechnet werden.

Die T-Werte aller Skalen wurden statistisch analysiert und mit einer repräsentativen Normstichprobe verglichen. Bei den drei Unterskalen zu den Kompetenzen werden Werte > 35 als unauffällig, Werte zwischen 31 und 35 als grenzwertig und Werte < 30 als auffällig eingeordnet. Für die Verrechnungsskala der Kompetenzen liegt der Grenzbereich bei 37 bis 40, Werte < 37 gelten als klinisch auffällig. Bei den acht Syndromskalen liegt der Grenzbereich der T-Werte bei 65 bis 69, Werte > 69 werden als auffällig gewertet. Bei der Verrechnung der Syndromskalen zur Abbildung der internalisierenden, externalisierenden und Gesamtprobleme liegt der Grenzbereich bereits bei T-Werten zwischen 60 und 63, T-Werte > 63 gelten als auffällig (Döpfner et al. 2014).

Standardisierte Instruktionen und Normierungen ermöglichen ein objektives Vorgehen bei der Durchführung, Auswertung und Interpretation. Die Reliabilität der Syndromskalen und auch der übergeordneten Skalen konnte bestätigt werden. Die internen Konsistenzen der Gesamtauffälligkeit und der Skalen zweiter Ordnung sind mit einem Cronbachs Alpha von mindestens .93 und $> .80$ im sehr guten und guten Bereich (Döpfner et al. 2014). In internationalen Studien an repräsentativen Feldstichproben wird die Skalenbildung auch kulturübergreifend (inklusive deutsche Stichproben) bestätigt (Döpfner et al. 2014).

Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität (Short Form-36)

Als Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36 als Fremdbeurteilungsbogen in der „Standardversion“ (zeitlicher Bezug auf die letzten vier Wochen) verwendet. Mit 36 Fragen werden die folgenden acht Dimensionen des multidimensionalen Konstrukts Lebensqualität erfasst: „Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)“, „Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)“, „Körperliche Schmerzen (SCHM)“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)“, „Vitalität (VITA)“, „Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)“, „Emotionale Rollenfunktion (EMRO)“ und „Psychisches Wohlbefinden (PSYC)“. Die acht Subskalen lassen sich den zwei Hauptdimensionen Körperliche Gesundheit und Psychische Gesundheit zuordnen. Die Antwortkategorien reichen von dichotomen „ja-nein“-Fragen bis hin zu sechsstufigen Likert-Skalen.

Die Auswertung erfolgt über Addition und Rekalibrierung der Zahlenwerte jeder Subskala zu einem Rohskalenwert und anschließender Transformation dieses Wertes in eine Prozentwert-Skala. Ausgewertet wurden die Subskalenwerte (Werte zwischen 0 – 100, 100 stellt höchstmögliche Qualität dar) und die jeweils zusammenfassenden körperlichen (KSK) und psychischen (PSK) Summenskalenwerte, welche T-Werte mit Mittelwerten von 50 und Standardabweichungen von zehn Punkten repräsentieren. Die Ergebnisse wurden mit einer bevölkerungsrepräsentativen Norm verglichen. Objektivität ist durch standardisierte Fragen und klare Auswertungsregeln gegeben. Die internen Konsistenzen der Subskalen liegen in verschiedenen Stichproben über .70 und erreichen somit eine befriedigende Reliabilität. Die Korrelationen mit anderen Fragebögen zur Bestimmung des Gesundheitszustandes zeigten ausreichend bis genügend hohe Konsistenzen (Morfeld et al. 2011).

Erfassung struktureller Veränderungen des Zentralen Nervensystems

Magnetresonanztomographische Aufnahmen des Kopfes (T1- und T2-gewichtet) wurden auf Veränderungen der weißen Substanz in verschiedenen anatomischen Regionen untersucht. Es wurde nach dem Protokoll von *Ebbink et al.* vorgegangen. Das Ausmaß der Veränderungen wird in drei Stadien eingeteilt, basierend auf der Theorie, dass sich die Beteiligung der weißen Substanz von periventrikulär nach subkortikal und von superior nach inferior ausbreitet. *Stadium 1* entspricht periventrikulären Ablagerungen

auf Höhe des Centrum Semiovale, *Stadium 2* zusätzlicher Beteiligung der subcortikalen Regionen und *Stadium 3* einem Fortschreiten zu den infratentoriellen Regionen (Ebbink et al. 2018). Alle Aufnahmen wurden von einem erfahrenen Neuropädiater (AH) beurteilt.

Statistik

Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte die Analyse der Daten im Wesentlichen im deskriptiven und explorativen Sinn. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit dem Kolomogorov-Smirnov-Test geprüft. Da viele Variablen nicht normal verteilt waren, wurden alle kontinuierlichen Variablen als Medianwerte mit der Spannweite in Klammern angegeben; kategorische Daten wurden als Prozentsätze dargestellt. Das beatmungsfreie und das Gastrostomie-freie Überleben wurden als Kaplan-Meier-Graphiken mit 95%-Konfidenzbändern dargestellt. Diese Darstellungen wurden freundlicherweise vom Team der Medizinischen Statistik der Justus-Liebig-Universität mit Nutzung der Version 8.4 des Macros newsurv.sas erstellt und mit SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) statistisch ausgewertet. Die Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Beatmung und Gehfähigkeit erfolgte mit Hilfe des exakten Tests von Fisher. Die Verteilung des Alters bei Behandlungsbeginn wurde getrennt nach „Beatmung nötig: ja/nein“ bzw. „Gehfähigkeit: ja/nein“ dargestellt.

4.2 Ergebnisse

Internationale Patienten aus dem Pompe Registry

Im Januar 2021 erhielten wir die Auswertung vom Registry. In der Datenbank waren insgesamt 399 IOPD-Patienten mit Geburtsdatum erfasst. Bei 359 Kindern (90,0%) wurde mit der EET begonnen. Zum Zeitpunkt der Datenabfrage im November 2020 gab es 151 Patienten, die mittlerweile zehn Jahre alt hätten sein können (entsprechend einem Geburtszeitraum vor November 2010). Fünfundfünfzig Kinder (36,4%) hatten das zehnte Lebensjahr erreicht und 50 (33,1%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Achtundfünfzig Kinder (38,4%) waren vor ihrem 10. Geburtstag verstorben. Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt betrug 2.1 Jahre (IQR 1.2 - 3.7 Jahre, Spannweite 0.5 - 9.1 Jahre). Der Status der restlichen 38 Patienten (25,2%) war unklar (die letzte Aktualisierung liegt viele Jahre zurück).

Von den 55 Patienten, die das zehnte Lebensjahr erreicht hatten, waren 26 (47,3%) weiblich. Das mediane Alter bei Symptombeginn war 1.0 Monate (0.0 – 6.0 Monate), bei Diagnosestellung 3.0 Monate (IQR 1.0 – 5.0 Monate, Spannweite 0.0 – 14.0 Monate) und bei Beginn der EET 4.0 Monate (IQR 1.0 – 6.0 Monate; Spannweite 0.0 - 3.3 Jahre). Sieben Patienten (12,7%) wurden im Neugeborenen-Screening (NGS) diagnostiziert. Dreißig Kinder (54,5%) waren CRIM-positiv, acht Kinder (14,5%) CRIM-negativ und von 17 Patienten (30,9%) war der CRIM-Status nicht bekannt.

Um das Langzeit-Outcome darzustellen, wurde die Auswertung auf die Ergebnisse der Patienten begrenzt, die beim letzten Follow-Up mindestens acht Jahre alt waren. Das mediane Alter bei Datenerhebung betrug 12.7 Jahre (10.0 – 21.3 Jahre). Es ist zu beachten, dass es sich bei den folgenden Daten um Mindestwerte handelt, da davon ausgegangen werden muss, dass einzelne Untersuchungsergebnisse nicht übermittelt wurden.

Von 32 Patienten lagen Daten zur motorischen Entwicklung (medianes Alter 3.1 Jahre, Spannweite 0.1 – 10.2 Jahre) vor. Kopfkontrolle erwarben 27 Kinder (84,4%), Drehen 26 Patienten (81,3%), freies Sitzen 25 Patienten (78,1%) und Treppen steigen 14 Patienten (43,8%). Mit einem medianen Alter von 3.1 Jahren konnten noch 24 Kinder (75,0%) ohne Unterstützung sitzen. Von 46 Patienten lernten 27 (58,7%) Laufen, wovon zuletzt (medianes Alter von 12.1 Jahren, Spannweite 8.8 – 19.1 Jahre) 21 Kinder (45,7%) noch gehfähig waren. Von 13 dieser Patienten (medianes Alter 11.8 Jahre, Spannweite 9.9 –

13.1) wurde eine mediane Distanz von 310 Metern (30.0 - 553.0 Metern) im 6MWT erreicht.

Aktuelle Untersuchungsergebnisse der Herzfunktion (medianes Alter 12.0 Jahre, Spannweite 8.9 – 19.1) und des Beatmungsstatus (medianes Alter 11.8 Jahre, Spannweite 8.8 – 21.3) lagen von 45 Patienten vor: neun Patienten (20,0%) hatten eine Kardiomyopathie bei der letzten echokardiographischen Kontrolle. Bei fünf Kindern (11,9%) lagen Herzrhythmusstörungen (einmal Sinusbradykardie, zweimal Sinustachykardie, zweimal nicht spezifiziert) im letzten EKG vor.

Sechszwanzig Patienten (57,7%) benötigten eine Atemunterstützung wovon 15 Kinder (33,3%) invasiv beatmet wurden.

Bei 42 Patienten wurde die Art der Nahrungsaufnahme dokumentiert. Achtzehn Kinder (42,9%) wurden enteral über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) ernährt und 29 Patienten (69,0%) oral - einige Patienten wurden zusätzlich zur PEG-Sonde oral ernährt. Für Größe und Gewicht lagen aktuelle Daten von 44 Patienten vor. Der mediane Z-Score für die Größe betrug -0.4 (-3.0 – 1.8) und für das Gewicht -0.3 (-3.17 – 2.3), kalkuliert mit den „United States Centers for Disease Control growth charts“ (Kuczmarski et al. 2000).

Daten zur Hörfunktion lagen insgesamt von 44 Patienten (medianes Alter 6.1 Jahre) vor, hierunter hatten 35 Kinder (79,5%) einen abnormen Hörtest. Unter den 17 \geq 8-Jährigen hatten 13 Patienten (76,5%) einen auffälligen Hörtest, davon wurde bei drei Patienten (23,1%) eine Hörgeräteempfehlung ausgesprochen.

Von 41 Patienten (medianes Alter 12.1 Jahre) lagen ophthalmologische Berichte vor, darunter hatten 18 (43,9%) eine Ptosis und neun (22,0%) einen Strabismus. Der Visus war von 13 Patienten bekannt, davon hatten sechs Kinder (46,2%) eine Myopie.

Daten zum aktuellen Infusionsschema der EET lagen von 41 Patienten vor. Neun Kinder (22,0%) erhielten 20 mg/kg alle zwei Wochen. Vierzehn Kinder (43,9%) wurden mit einer Zwischendosis infundiert: elf Patienten (26,8%) erhielten 20 mg/kg wöchentlich und 14 (17,1%) erhielten ca. 40 mg/kg alle zwei Wochen. Dreizehn Patienten (31,7%) erhielten mit 40 mg/kg wöchentlich die Hochdosis.

IgG-AK wurden bei 27 (49,1%) von 54 Patienten detektiert, während bei vier Kindern (7,3%) zu keinem Zeitpunkt positive Titer gemessen wurden. Vier Patienten (7,3%) erhielten eine Immunmodulation.

Tabelle 4: Langzeit-Outcome der beiden Kohorten im Vergleich

Kohorte	Deutschsprachige Patienten	Internationale Patienten aus dem Registry
Alter bei Beginn EET in Monaten (IQR)	5.0 (3.3; 6.5)	4.0 (1.0; 6.0)
CRIM- Status	Positiv: 13 (86,7%) Negativ: 1 (6,7%)	Positiv: 30 (55,0%) Negativ: 8 (15,0%)
Gefähigkeit	5 (33,3%)	21 (45,7%)
HCM	1 (6,7%)	9 (20,0%)
Arrhythmien	6 (42,9%)	5 (11,9%)
Invasive Atemunterstützung	5 (33,3%)	15 (33,3%)
Schwerhörigkeit	8 (66,7%)	13 (76,5%)
PEG	8 (53,3%)	18 (42,9%)
Dosis und Frequenz der EET	Standarddosis: 4 (26,7%) Zwischendosis: 4 (26,7%) Hochdosis: 7 (46,7%)	Standarddosis: 9 (22,0%) Zwischendosis: 14 (43,9%) Hochdosis: 13 (31,7%)

HCM = hypertrophe Kardiomyopathie, Dosis EET: Standarddosis = 20 mg/kg alle zwei Wochen, Zwischendosis = 20 mg/kg/Woche oder 40 mg/kg alle zwei Wochen, Hochdosis = 40 mg/kg/Woche

Deutschsprachige Patienten

Erhobene Daten aus den Krankenakten

Insgesamt nahmen 15 Kinder und Jugendliche an der Studie teil. Im Rahmen der Verlaufskontrolle befanden sich alle Patienten in regelmäßiger Betreuung in einem spezialisierten Zentrum: acht Kinder wurden in Gießen betreut, zwei in Bregenz, je eines in Jena, Mainz, Dresden, Hamburg und Freiburg.

Sechs Kinder (40,0%) waren weiblich. Die Neonatalperiode war bei zwei Patienten (13,3%) auffällig: bei einem Säugling trat eine kardio-respiratorische Anpassungsstörung auf und ein weiterer wurde im Rahmen eines respiratorischen Infektes hospitalisiert und benötigte Sauerstoff für einige Wochen.

Vier Säuglinge (26,7%) wurden aufgrund schlechten Gedeihens für einige Wochen über eine Magensonde ernährt. Bei zwei weiteren Patienten lag eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte vor, die eine komplette Sondierung der Nahrung bis zum operativen Verschluss erforderte.

Erste Symptome waren eine Trinkschwäche resultierend in schlechtem Gedeihen bei neun Babys (60,0%), verminderte Belastbarkeit und Schwitzen beim Trinken bei neun Babys (60%) sowie eine muskuläre Hypotonie bei sieben Babys (46,7%). Medianes Alter bei Symptombeginn war 1.0 Monat (0.0 – 5.0 Monate), bei Diagnosestellung 4.5 Monate (IQR 2.5 – 5.5; Spannweite 1.0 – 31.0 Monate) und bei Beginn der EET 5.0 Monate (IQR 3.3 – 6.5; Spannweite 1.5 – 31.0 Monate). Mediane Zeit zwischen Diagnosestellung und Beginn der EET waren 0.5 Monate (0.0 – 4.0 Monate). Es wurden 20 verschiedene Mutationen festgestellt; 15 waren in der Mutationsdatenbank gelistet. Alle kategorisierten Mutationen waren dem klassisch infantilen Typ zugerechnet. Dreizehn Patienten (86,7%) waren CRIM-positiv, ein Patient CRIM-negativ (6,7%) und bei einem (6,7%) war der CRIM-Status nicht bekannt. Drei CRIM-positive Kinder (20,0%) erhielten eine Immunmodulation. In **Tabelle 5** sind demografische, genetische und therapeutische Daten (EET-Dosierung und Immunmodulation) zusammengefasst.

Bei Diagnosestellung verfügten elf Kinder (73,3%) über nahezu keine motorischen Fähigkeiten, zwei Patienten (13,3%) konnten sich aus Bauch- in Rückenlage drehen und zwei (13,3%) konnten sitzen. Bei allen Patienten lagen eine HCM (Wert des

linksventrikulären Massenindex $>64 \text{ g/m}^2$) und erhöhte Werte der CK (im Median 906 U/l, Spannweite 420 – 2600 U/l) und der Transaminasen vor.

Tabelle 5: Erhobene Daten aus den Krankenakten von 15 deutschsprachigen IOPD-Patienten

Patient/ Ge- schlecht	Genotyp	CRIM- Status	Alter bei Symptom- beginn (Mo)	Alter bei Diagnose- stellung (Mo)	Alter bei Beginn der EET (Mo)	EET Start- dosis	Alter bei Erhöhung auf 20mg/kg/ Woche (Mo)	Alter bei Erhöhung auf 40mg/kg/ Woche (Mo)	Aktuelle Dosis der EET	Anti-rh GAA-AK bei letzter Kontrolle	Immun- modu- lation	Schwere IAR
1/ f	c.(1030G>A), (1551+1G>C)	?	3.5	5	7	1	31		2	NA	-	-
2/ m	c.(307T>G), (307T>G)	+	3	5	6	2	12	18	3	Neg	+	-
3/ m	c.(1798C>T), (1798C>T)	+	5	20	20	1	25		2	Neg	-	-
4/ f	c.(525delT), (670C>T)	+	0,5	1.5	2	1		68	3	1:3200	+	+
5/ m	c.(784G>A), (1933G>A)	+	0	3	4	1	11		2	Neg	-	-
6/ m	c.(896T>C), (896T>C)	+	0	1.5	2.5	3		48.5	3	NA	-	-
7/ m	c.(1548G>A), (1557G>A)	+	5	5	5.5	1		28.5	3	Neg	-	-

Ergebnisse

8/ m	c.(1548G>A), (1844G>A)	+	1	2	2	1			1	< 1:100	-	-
9/ m	c.(896T>C), (896T>C)	+	0	1	1,5	1		51	3	Neg	-	+
10/ f	c.(307T>G), (1655T>C)	+	4	31	31	1		79	3	Neg	-	-
11/ m	c.(2078dupA), (2078dupA)	-	4	4.5	5	1	55	124	3	Neg	-	-
12/ f	c.(IVS07A>G) , (IVS07A>G)	+	2	3	4	1			1	Neg	-	-
13/ f	c.(784G>A), (1507del)	+	1	6	6	2			1	1:12800	+	-
14/ f	c.(1799G>A), (2481+102_26 46+31del)	+	0.5	3	5	1	37		2	NA	-	-
15/ m	c.(IVS17+102 _IVS18+31), (1465G>T)	+	0,5	9	13	1			1	NA	-	-

* NM_000152.5 wurde als Referenzsequenz für GAA mRNA verwendet, + = CRIM-positiv, - = CRIM-negativ, ? = CRIM-Status unklar, Dosis der EET: 1 = 20 mg/kg alle zwei Wochen, 2 = 20 mg/kg/Woche, 3 = 40 mg/kg/Woche, Neg = negativ, NA = nicht bestimmt, IAR = Infusionsassoziierte allergische Reaktion

Motorische Entwicklung

Alle Kinder erwarben die Kopfkontrolle und erlernten das freie Sitzen und Krabbeln. Sieben Kinder (46,7%) lernten Laufen in einem medianen Alter von 2.0 Jahren (Spannweite 1.2 – 2.2 Jahre). Zwei Kinder (28,6%) verloren die Gehfähigkeit im Alter von 3.0 und 7.3 Jahren wieder.

Das mediane Alter bei Studienteilnahme betrug 9.1 (7.0 - 19.5) Jahre. Zum Studienzeitpunkt konnten noch fünf Patienten (33,3%) laufen und, unter Zuhilfenahme des Geländers, Treppen steigen. Alle gehfähigen Kinder wiesen einen Steppergang auf und benötigten Unterschenkelorthesen. Drei Kinder (53,3%) konnten krabbeln und drei weitere (73,3%) frei sitzen. Die übrigen vier Patienten (26,7%) waren seit einem medianen Alter von 3.1 Jahren (2.0 – 8.1 Jahren) tetraplegisch mit minimaler Restmotorik der Augen und der Nasenflügel, siehe **Abbildung 5**.

Eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur zeigten alle Kinder und Jugendlichen (100,0%). Eine Ptosis lag bei 13 Patienten (86,7%) vor. Vier Patienten (26,7%) wiesen eine Scapula alata auf. Beugekontrakturen, v.a. in den oberen Sprunggelenken, Kniegelenken und Hüften, seltener in Fingern und Ellenbogen, lagen bei 13 Patienten (86,7%) vor. Bei fünf Kindern (33,3%) konnte eine steife Wirbelsäule und bei zehn (66,7%) eine lumbale Hyperlordose mit thorakolumbaler Skoliose beobachtet werden. Außerdem lag bei fünf Patienten (33,3%) eine Hüftsubluxation bzw. ausgeprägte Dysplasie mit mangelnder Überdachung vor. Bei vier Patienten (26,7%) kam es zu insgesamt fünf Frakturen der unteren Extremität.

Ergebnisse

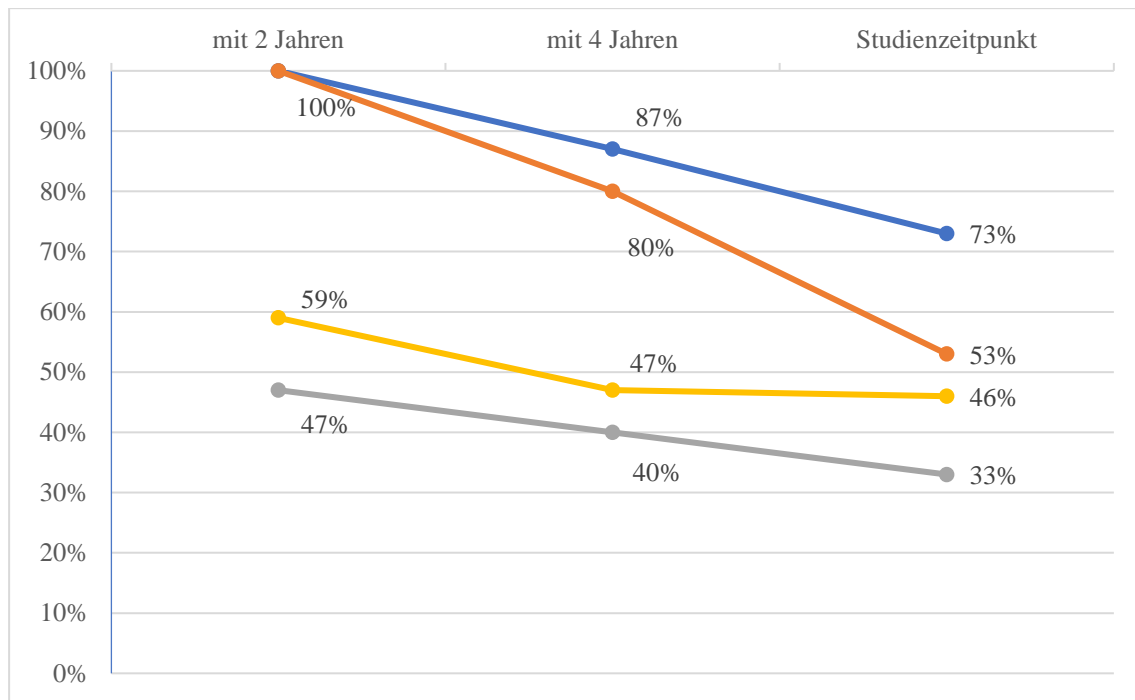


Abbildung 5: Beste motorische Fähigkeit im Verlauf

n (deutschsprachige Patienten) = 15, n (internationale Patienten) = 46, Die blaue Linie stellt den Anteil der Sitzfähigen, die orange Kurve den Anteil der Krabbler und die graue Kurve den Anteil der Gehfähigen unter den deutschsprachigen Patienten dar. Die gelbe Kurve beschreibt den Anteil der der Gehfähigen unter den internationalen Patienten.

Kardialer Status

Unter EET normalisierte sich bei allen (100,0%) die kardiale Hypertrophie binnen drei bis 28 Monaten. Von 14 Patienten konnten aktuelle kardiale Untersuchungsergebnisse eingesehen werden: bei einem Kind (Patient 8; 7,1%) lag eine HCM vor. Bei sechs Kindern und Jugendlichen (42,9%) wurden Herzrhythmusstörungen im EKG dokumentiert: bei fünf Patienten (35,7%) waren δ -Wellen und eine verkürzte PQ-Zeit, charakteristisch für ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom), vorhanden. Bei zwei Kindern (14,3%) war es zu Episoden von Supraventrikulären Tachykardien gekommen, die durch medikamentöse Kardioversion mit Adenosin gestoppt werden mussten.

Ventilatorischer Status

Bei Studienteilnahme benötigten sieben Patienten (46,7%) eine Atemunterstützung. Zwei Patienten (13,3%) wurden seit ihrem 8.ten bzw. 11.ten Lebensjahr nicht-invasiv und fünf Kinder (33,3%) seit einem medianen Alter von 4.3 Jahren invasiv über ein Tracheostoma

beatmet. Bei den invasiv beatmeten Patienten 1, 8 und 13 wurde die Beatmung im Rahmen einer Pneumonie notwendig, bei den anderen war eine kontinuierliche Verschlechterung bei Kraftabnahme der Atemhilfsmuskulatur der Grund (siehe **Abbildung 6**). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Behandlungsbeginn und der Notwendigkeit einer Beatmung festgestellt werden.

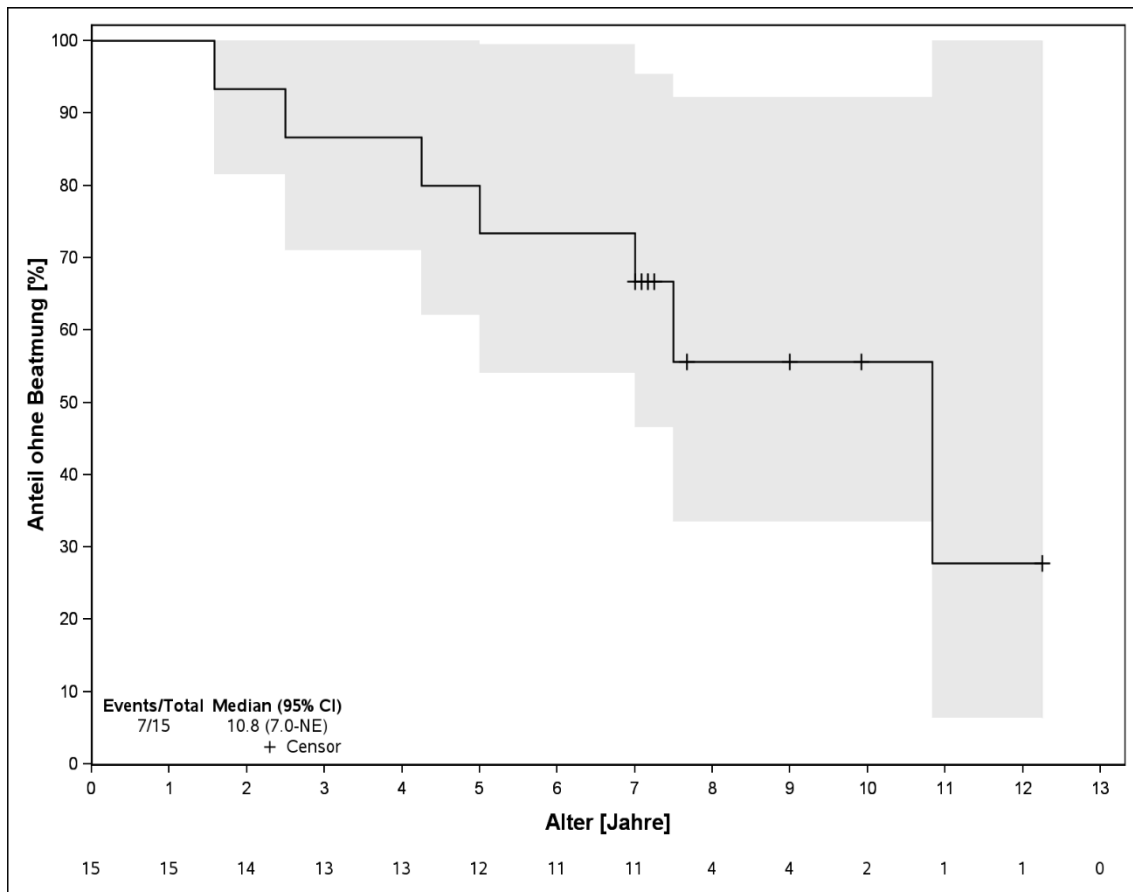


Abbildung 6: Notwendigkeit einer Beatmung in Abhängigkeit vom Alter

Erstellt vom Team der Medizinischen Statistik der Justus-Liebig-Universität unter Nutzung von Version 8.4 des Macros newsurv.sas.

Art der Nahrungsaufnahme und Ernährungszustand

Bei allen Kindern und Jugendlichen (100,0%) lag anamnestisch eine Schwäche der Kau- und/oder Schluckmuskulatur vor. Acht Patienten (53,3%) wurden zum Studienzeitpunkt vollständig oral ernährt. Acht Patienten (53,3%) erhielten eine perkutane Gastrostomie in einem medianen Alter von 3.1 Jahren (9.0 Monate – 12.1 Jahre), siehe **Abbildung 7**. Für

die gesamte Kohorte wurde ein medianes Ergebnis im FOIS-G von Stufe 5 erlangt, siehe **Abbildung 8**. Drei Patienten (20,0%) hatten ein Gewicht unter der zehnten Perzentile und vier Patienten (26,7%) unter der dritten Perzentile. Der BMI lag bei drei Patienten (20,0%) unter der zehnten Perzentile und bei drei (20,0%) unterhalb der dritten Perzentile. Karies war bei vier Kindern (26,7%) aufgetreten und erforderte bei einem Patienten eine komplette Sanierung des Gebisses. Bei fünf Patienten (33,3%) lag anamnestisch eine Refluxsymptomatik vor.

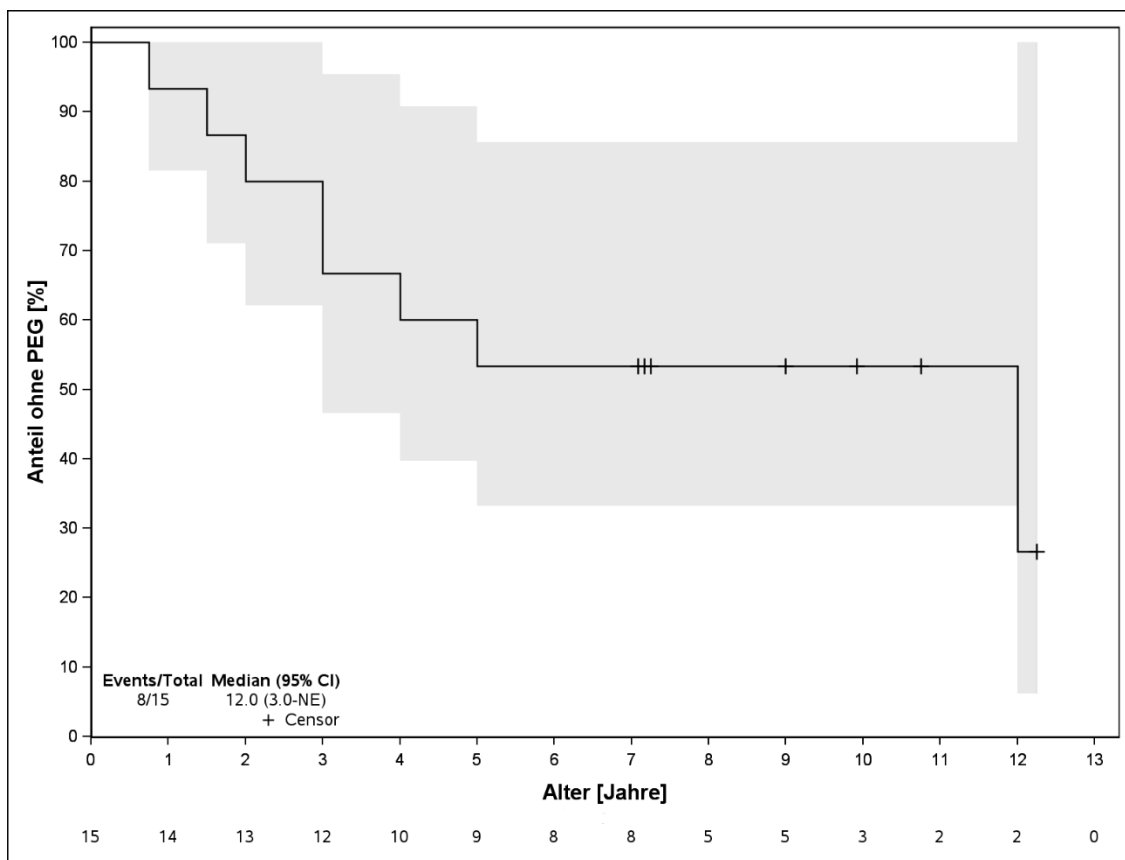


Abbildung 7: Notwendigkeit einer PEG in Abhängigkeit vom Alter

Erstellt vom Team der Medizinische Statistik der Justus-Liebig-Universität unter Nutzung von Version 8.4 des Macros newsurv.sas.

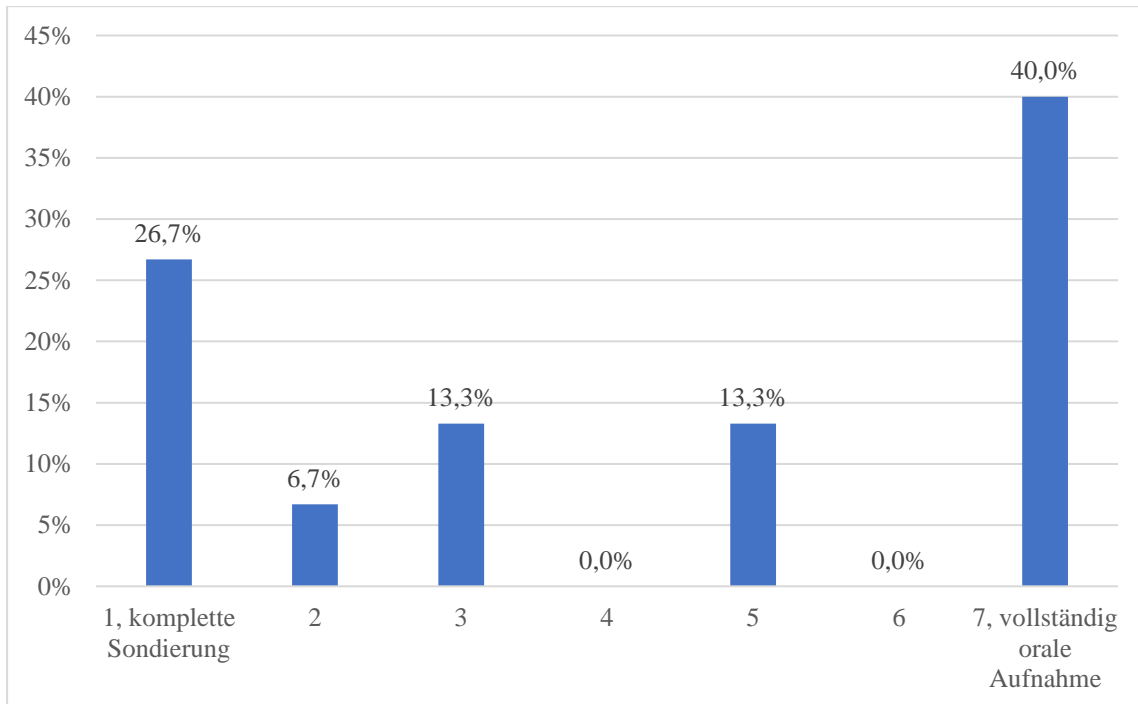


Abbildung 8: Nahrungsaufnahme anhand des FOIS-G (Functional Oral Intake Scale in German)

n = 15, Stufe 1: Keine orale Ernährung, Stufe 2: Sonden abhängig mit minimalen Versuchen oraler Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, Stufe 3: Sonden abhängig mit regelmäßiger oraler Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, Stufe 4: Vollständig orale Aufnahme einer Nahrungsmittelkonsistenz, Stufe 5: Vollständig orale Aufnahme mehrerer Nahrungsmittelkonsistenzen; spezielle Zubereitung oder Kompensation erforderlich, Stufe 6: Vollständig orale Aufnahme mehrerer Nahrungsmittelkonsistenzen ohne spezielle Zubereitung; Einschränkung bestimmter Nahrungsmittel erforderlich, Stufe 7: Vollständig orale Nahrungsaufnahme ohne Einschränkungen

Hörfunktion, Sprache, Sehfunktion und Schularzt

Bei fünf Kindern (35,7%) wurde im Säuglingsalter mittels Hirnstammaudiometrie eine Schwerhörigkeit festgestellt. Aktuelle Ergebnisse eines Hörtests lagen von zwölf Patienten vor. Bei acht Patienten (66,7%) wurde eine erheblich reduzierte Hörschwelle (> 40 dB Hörverlust) festgestellt. Es handelte sich bei fünf Patienten (62,5%) um eine reine Innenohrschwerhörigkeit, bei zwei Patienten (25,0%) um eine kombinierte Innenohr- und Schalleitungsschwerhörigkeit und bei einer Patientin (12,5%) um eine kombinierte Schalleitungs- und retrocochleäre Schwerhörigkeit. Hörgeräte wurden von vier Patienten getragen. Die Artikulation der Patienten war in charakteristischer Weise gestört durch tonlose, nasale, heisere, monotone und feuchte Sprache. Die Verständlichkeit der Aussprache wurde bei zwei Patienten (Patienten 10 und 7; 13,3%) als „normal“, bei 6 Patienten (Patienten 3, 4, 5, 6, 12 und 15; 40,0%) als „noch gut

verständlich“ und bei fünf Patienten (Patienten 1, 2, 9, 11 und 13; 33,3%) als „kaum mehr verständlich“ eingeteilt. Zwei Kinder (Patienten 8 und 14; 13,3%) konnten nicht sprechen, siehe **Abbildung 9**.

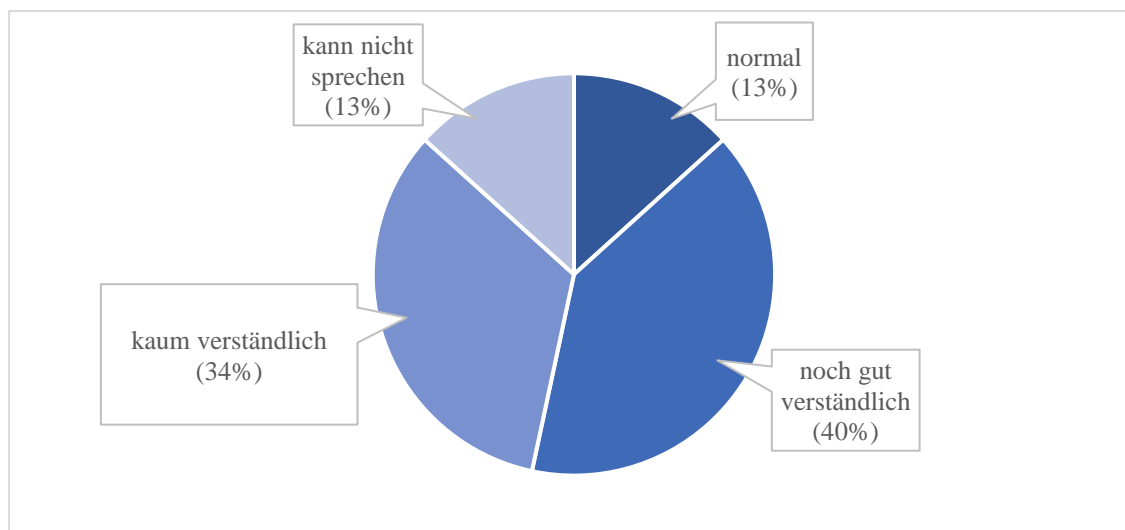


Abbildung 9: Verständlichkeit der Aussprache

n = 15

Von 13 Patienten lagen Ergebnisse eines Sehtests vor. Bei acht Kindern (61,5%) bestand eine Minderung der Sehschärfe, drei Patienten (Patienten 9, 13 und 14; 37,5%) hatten eine Myopie, fünf Kinder (Patienten 2, 6, 7, 10 und 11; 62,5%) eine Hyperopie und zwei (Patienten 2 und 11; 25,0%) der letztgenannten Gruppe zusätzlich einen Strabismus. Sieben Kinder und Jugendliche trugen eine Brille.

Ein Patient (6,7%) hatte die Mittlere Reife an einer Schule für Körperbehinderte absolviert und befand sich zum Testzeitpunkt im dritten Lehrjahr zum Steuerfachangestellten, vier Kinder (26,7%) besuchten eine Regelschule, drei (75,0%) davon mit Inklusionshelfer. Fünf Kinder (33,3%) gingen auf eine Förderschule für Körperbehinderte, eine Patientin (6,7%) wurde online zu Hause unterrichtet und die übrigen vier (26,7%) besuchten keine Schule (zwei davon waren gerade sieben Jahre alt geworden).

Dosierung der EET, Verlauf der Laborwerte, IAR, Immunmodulation und Antikörpertiter

Startdosis der EET war bei zwölf Patienten (80,0%) die Standarddosis in Höhe von 20 mg/kg zweiwöchentlich, bei zwei Kindern (13,3%) die Zwischendosis von 20 mg/kg wöchentlich und bei einem Kind (6,7%) die Hochdosis von 40 mg/kg wöchentlich, siehe **Tabelle 5**.

Bei den Patienten 8 und 13 (13,3%) erfolgte eine Reduktion der ursprünglichen Dosis im Verlauf: bei Patientin 13 wurde nach Besserung der kardialen Funktion sechs Monate nach Therapiestart die Dosis final auf 20 mg/kg herabgesetzt und bei Patient 8 wurde die Enzymdosis im Rahmen eines palliativen Settings nicht angehoben, da er mit einem Alter von zwei Jahren tetraplegisch und beatmungspflichtig war. Mit sechs Jahren hatte er wieder eine HCM entwickelt. Ab einem Alter von acht Jahren erfolgte eine Reduktion auf 18 mg/kg alle zwei Wochen. Der Patient verstarb im Alter von 9.4 Jahren, vier Monate nach Studienteilnahme an einer unstillbaren Blutung aus dem Tracheostoma. Die übrigen 14 Patienten (93,3%) waren bei Abschluss der Datenerhebung am Leben.

Um die Auswirkungen unterschiedlicher Dosierungsschemata auf das motorische und respiratorische Outcome zu ermitteln, verglichen wir Patienten, die während des gesamten Beobachtungszeitraums die empfohlene Standarddosis (20 mg/kg/Woche, n = 4) erhielten, mit Patienten, die mit der Zwischendosis (20 mg/kg/Woche, n = 4) behandelt wurden sowie mit Patienten, die mit der Hochdosis (40 mg/kg/Woche, n = 7) behandelt wurden, siehe **Tabelle 6**. Dabei zeigte sich, dass drei der vier Patienten (75,0%) unter Standarddosis zuvor erworbene motorische Meilensteine verloren und Beatmungsunterstützung benötigten, während zwei von vier Patienten (50,0%), die eine mittlere Dosis erhielten, motorische Meilensteine verloren und Beatmungsunterstützung benötigten. Im Gegensatz dazu zeigte keiner der sieben Patienten unter Hochdosis einen Verlust eines motorischen Meilensteins oder eine respiratorische Verschlechterung.

Tabelle 6: Motorische und respiratorische Funktion in Abhängigkeit vom Dosierungsschema der EET

Dosierung der EET	Verlust von bereits erworbenen motorischen Meilensteinen	Respiratorische Verschlechterung mit Notwendigkeit einer Beatmung
Standarddosis (n = 4)	3 (75%)	3 (75%)
Zwischendosis (n = 4)	2 (50%)	2 (50%)
Hochdosis (n = 7)	0 (0%)	0 (0%)

Für zwölf Patienten lagen Laborwerte seit Beginn der EET bis zum Zeitpunkt der Studienteilnahme vor. Bei elf Patienten (91,7%) konnte eine fallende bis gleichbleibende Tendenz des Verlaufs der CK-, LDH-, GOT- und GPT-Werte festgestellt werden. Bei Patientin 4 (8,3%) waren kontinuierlich leicht steigende Werte zu beobachten. Antikörpertiter wurden bei zehn Patienten gemessen. Bei acht Patienten (80,0%) wurden bei der letzten Testung keine nachweisbaren Antikörpertiter gegen die rhGAA gemessen, während zwei Patienten (20%) Titer in Höhe von 1:12800 (Patientin 13) und 1:3200 (Patientin 4) aufwiesen.

IAR traten bei sieben Patienten (46,7%) auf. Hierbei handelte es sich bei vier Patienten (57,1%) um einmalige und bei drei Patienten (42,9%) um wiederholte Ereignisse. Bei sechs Patienten (85,7%) traten anaphylaktische Reaktionen ersten oder zweiten Schweregrades auf: beschriebene Symptome waren Entwicklung eines Exanthems, Fieber, Diarrhoe, Tachykardie und Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung. Bei einer Patientin (14,3%) traten zweimalig Reaktionen zweiten bis dritten Schweregrades auf.

Drei Patienten (20,0%) wurden nach dem Schema von Banguaria et al. mit Methotrexat (MTX), Rituximab (RTX) und intravenösen Immunglobulinen (IVIg) behandelt (Banguaria et al. 2013b). Patient 2 (6,7%) erhielt die Immunmodulation prophylaktisch in einem EET-naivem Setting aufgrund seines schlechten Gesamtzustands. Er hatte durchgehend niedrige Antikörpertiter (max. 1:6400) und entwickelte nie IAR. Bei den

anderen beiden Patientinnen wurde eine therapeutische Immunmodulation angewandt. Bei Patientin 4 kam es vier Monate nach Therapiebeginn zweimalig zu allergischen Reaktionen zweiten bis dritten Grades. Der Antikörpertiter, gemessen einen Monat vor der ersten IAR, lag bei 1:800. Bei Verdacht auf eine IgE-vermittelte Reaktion erhielt sie den IgE-Antikörper Omalizumab. Nachdem es wiederholt zu einem Exanthem kam, wurde mit der Immunmodulation begonnen. Nach Beendigung dieser lag der Antikörpertiter bei 1:200. Die Patientin reagierte fortan regelmäßig mit einem milden Exanthem auf die EET. Während der nächsten vier Jahre stieg der Titer kontinuierlich auf 1:3200 an. Die dritte Patientin (13) erhielt im Alter von zwölf Jahren aufgrund eines erstmalig positiven Antikörpertiters in Höhe von 1:12.800 eine Immunmodulation. Zu diesem Zeitpunkt befand sich die Patientin bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, war tetraplegisch und beatmet. Die Wirkung der Immunmodulation blieb unklar, da die Serumkontrolle, abgenommen nach einem Jahr, verloren ging und bis zum Studienzeitpunkt keine neue Titerbestimmung vorgenommen wurde.

Dreizehn Patienten (86,7%) hatten einen Port, bei sieben (53,8%) trat mindestens einmal eine Portinfektion auf. Bei elf Patienten (73,3%) kam es gehäuft zu respiratorischen Infekten bis hin zu Pneumonien. Aspirationspneumonien wurden bei fünf Kindern (33,3%) diagnostiziert.

Hyperintensitäten der weißen Substanz im kranialen MRT

Von sieben Patienten wurden insgesamt zwölf kraniale MRT-Aufnahmen ausgewertet. Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt reichte von 1.1 - 9.2 Jahren. Hyperintensitäten der weißen Substanz zeigten sich in 10/12 MRTs von sechs Patienten, siehe **Tabelle 7**. Erweiterte Seitenventrikel wurden in drei Aufnahmen von zwei Patienten festgestellt. Ein erweiterter 4. Ventrikel mit Abnormitäten im Bereich der Basalganglien wurde bei einem Patienten (im Alter von 7.3 und 8.2 Jahren) gefunden.

Tabelle 7: Hyperintensitäten bzw. Abnormitäten im kranialen MRT

Patient	Alter	PWM centrum semi- ovale	PWM frontal/ occipital	Corpus callosum	PLIC	ALIC	External capsule	Sub- cortical	U- fibres	Decus- satio	Cortico- spinal	Geweitete Seiten- ventrikel	Geweiteter 4. Ventrikel	Basal- ganglien
11	1.1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1.7	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2	1.9	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
11	2.1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	3.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3.2	2	2	1	1	1	2	2	0	1	2	0	0	0
3	3.6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
4	3.11	2	2	1	2	0	1	2	0	0	1	0	0	0
15	4.0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	7.3	2	2	1	2	0	2	0	0	0	0	1	1	1
11	8.2	2	2	2	2	0	2	1	0	0	0	1	1	1
10	9.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Die Intensität der Grautöne spiegelt das Ausmaß der Beteiligung wider: von hell (begrenzt, *Stadium 1*) bis dunkel (weit verbreitet, *Stadium 3*). Die Ziffern geben die Ausprägung der Hyperintensitäten/ Abnormitäten wider: 0 = normal, 1 = leicht abnormal, 2 = abnormal. PWM, periventriculäre weiße Substanz; PLIC, posteriorer Schenkel der inneren Kapsel; ALIC, anteriorer Schenkel der inneren Kapsel

Studienuntersuchungen

Motorische Fähigkeiten beim letzten Follow-up: QMFT, 6MWT und 9-HPT

Beim QMFT wurde ein medianes Testergebnis von 14 Punkten entsprechend einem Prozentwert von 21,9% (0,0% – 73,4%) erreicht. Bei „Übung 3: Hand über die Mittellinie“ wurde mit einem medianen Wert von 100,0% das beste Gruppenergebnis erzielt. Der mediane Prozentwert bei den „Übungen 8: Aufstehen von einem Stuhl“ – „16: Treppen steigen“ war 0,0%.

Der 6MWT wurde von vier Patienten absolviert (die fünfte gehfähige Patientin hatte vor kurzem eine Tibiafraktur erlitten und war noch nicht wieder in der Lage, sechs Minuten zu gehen). Die zurückgelegte mittlere Distanz betrug 262,5 Meter (200 – 373 Meter), der Z-Score basierend auf der Größe lag bei -5,3 und basierend auf dem Alter bei -5,4 (Geiger et al. 2007).

Den 9-HPT absolvierten zehn Kinder und Jugendliche. Mit der dominanten Hand wurde im Median eine zusätzliche Zeit von 3.8 Standardabweichungen benötigt (-0.12 – 7.4), mit der nicht-dominanten Hand eine zusätzliche Zeit von 6.7 Standardabweichungen (0.7 – 178.5) (Poole et al. 2005).

Kognitive Funktion beim letzten Follow-up: CFT 1-R/ 20-R

Bei elf Patienten konnte das intellektuelle Leistungsvermögen mittels CFT ermittelt werden, siehe **Abbildung 10**. Ein Patient (9,1%) erzielte einen IQ-Wert im Bereich hoher Intelligenz (IQ = 117), drei Kinder (27,3%) erreichten Werte im Bereich durchschnittlicher Intelligenz (IQ = 102, 96, 94), während sieben Kinder und Jugendliche (63,6%) mit einem IQ < 85 unterdurchschnittlich abschnitten. Bei einem Patienten (9,1%) lag der IQ-Wert im Bereich niedriger Intelligenz (IQ = 81) und bei drei Patienten (27,3%) im Bereich der leichten Intelligenzminderung (IQ = 50 – 69). Die übrigen drei Kinder (27,3%) erzielten Werte deutlich < 55 entsprechend einer mittelgradigen bis schweren Intelligenzminderung (IQ-Werte < 55 sind mit dem CFT nicht weiter differenzierbar).

Drei tetraplegischen Patienten (20,0%) fehlten die nötigen Kommunikationsfähigkeiten um den standardisierten Test durchzuführen und eine Patientin (9,1%) brach den Test wegen Erschöpfung ab.

Ergebnisse

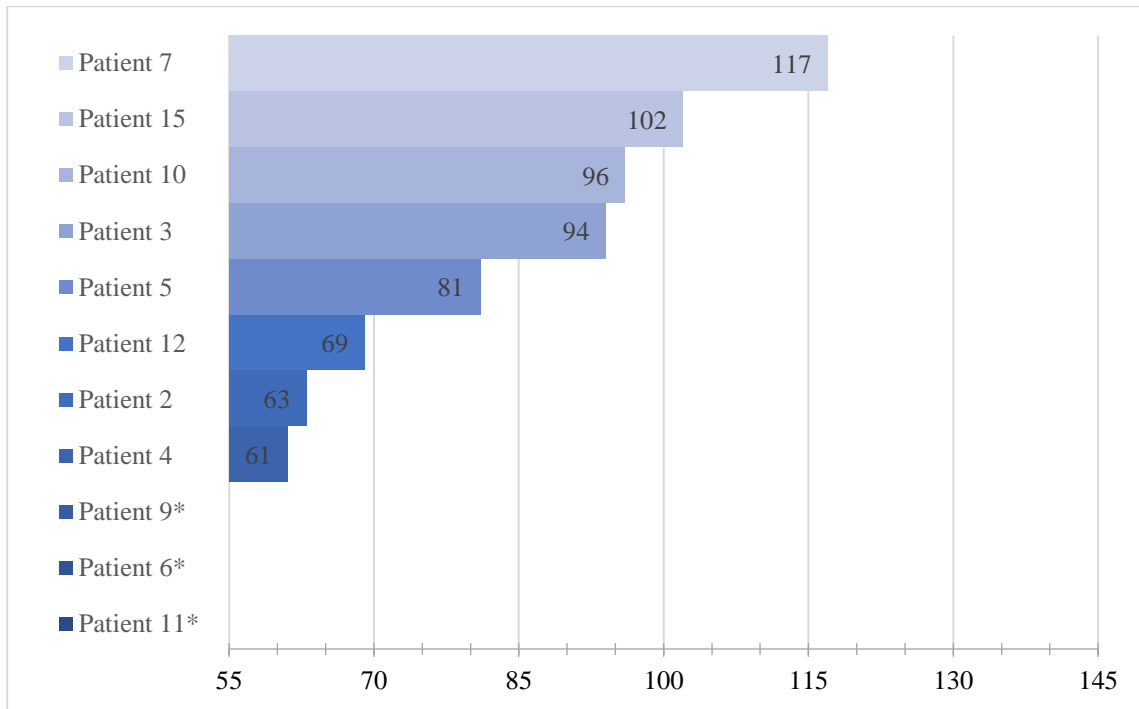


Abbildung 10: Ermittelte Intelligenzquotienten mittels CFT 1-R und CFT 20-R

n = 11; * IQ < 55

Tabelle 8: Hauptbefunde bei Studienteilnahme

Patient/ Ge- schlecht	Alter (Jahre)	Beste motorische Funktion		6MWT, Z-Score (nach Alter)	QMFT (%)	9-HPT dominante Hand, Z-Score	Kardiale Arrhyth- mie	Beatmung (Alter in Jahren bei Beginn)	Ernäh- rung	Gewicht < 3. Perzen- tile	IQ	Stadium der Abnor- mitäten im cMRT
		Jemals (Alter in Jahren bei Verlust)	Zuletzt									
1/ w	7.0	Sitzen (2.6)	Keine	n. e.	0%	n. e.	WPW	+, i. (2.6)	PEG		n. e.	n. e.
2/ m	7.0	Sitzen	Sitzen	n. e.	20%	3.5	SVT, WPW	-	PEG		63	1
3/ m	7.1	Treppen steigen	Treppen steigen	225m, -5.6	73%	-0.1	-	-	Oral		94	1
4/ w	7.2	Treppen steigen	Treppen steigen		48%	5.7	WPW	-	Oral		61	3
5/ m	7.3	Treppen steigen	Treppen steigen	252m, -5.2	64%	0.4	-	-	Oral		81	n. e.
6/ m	7.8	Sitzen	Sitzen	n. e.	20%	4.1	-	-	Oral + PEG		< 55	2
7/ m	9.0	Sitzen	Sitzen	n. e.	38%	1.0	-	-	Oral		117	n. e.

Ergebnisse

8/ m	9.1	Sitzen (2.0)	Keine	n. e.	0%	n. e.	WPW	+, i. (1.7)	PEG		n. e.	n. e.
9/ m	9.1	Laufen (2.6)	Sitzen	n. e.	22%	2.4	SVT	+, i. (4.3)	PEG		< 55	n. e.
10/ w	9.11	Treppen steigen	Treppen steigen	200m, -7.7	48%	2.0	-	-	Oral	x	96	0
11/ m	10.9	Laufen (7.0)	Sitzen	n. e.	23%	5.6	WPW	+, n.-i. (7.0)	Oral	x	< 55	2
12/ w	12.3	Treppen steigen	Treppen steigen	373m, -5.0	48%	n. e.	-	-	Oral	x	69	n. e.
13/ w	13.6	Sitzen (8.0)	Keine	n. e.	0%	n. e.	-	+, i. (7.6)	PEG		n. e./ *	n. e.
14/ w	17.1	Sitzen (4.0)	Keine	n. e.	0%	n. e.	NA	+, i. (5.0)	PEG	x	n. e.	n. e.
15/ m	19.5	Sitzen	Sitzen	n. e.	5%	7.4	-	+, n.-i. (10.10)	Oral + PEG		102	1

n. e. = nicht erhoben; WPW= Wolff-Parkinson-White Syndrom; SVT= Supraventrikuläre Tachykardie; cMRT= craniale Magnet-Resonanz-Tomographie; + = beatmet; i. = invasiv beatmet; n.-i- = nicht-invasiv beatmet

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Vierzehn Eltern füllten den SF-36 aus, eine Familie verweigerte die Teilnahme. Insgesamt wurde die physische Lebensqualität als deutlich reduziert eingeschätzt, während die psychische Lebensqualität als nicht beeinträchtigt beurteilt wurde. Die Analyse der Summenskala KSK (Körperliche Gesundheit) ergab für 13 Patienten (92,9%) Werte, die unterhalb des Mittelwertes des Normkollektivs lagen: zwei Patienten (14,3%) lagen eine Standardabweichung, sechs Patienten (42,9%) zwei Standardabweichungen und zwei Patienten (14,3%) drei Standardabweichungen unterhalb des Normkollektivs. Die Auswertung der Skala PSK (Psychische Gesundheit) ergab für zehn Patienten (71,4%) Werte im Bereich des Mittelwertes, während ein Patient (7,1%) eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes und drei Patienten (21,4%) eine Standardabweichung über dem Mittelwert des Normkollektivs lagen, siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Auswertung des SF-36

Subskalen	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
KÖFU	18,6	5	0	70
KÖRÖ	50	37,5	0	100
SCHM	74,7	82	24	100
AGES	42,9	32	5	100
VITA	59,6	62,5	25	85
SOFU	61,6	75	0	100
EMRO	81	100	0	100

Ergebnisse

PSYC	78,9	80	56	100
Summenskalen				
KSK	31,3	28,7	13,1	52,2
PSK	52,8	55,7	32,3	67,8

n = 14, KÖFU = Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = Körperliche Rollenfunktion, SCHM = Körperliche Schmerzen, AGES = Allgemeine Gesundheitswahrnehmung VITA = Vitalität, SOFU = Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO = Emotionale Rollenfunktion, PSYC = Psychisches Wohlbefinden, KSK = Summenskala Körperliche Gesundheit, PSK = Summenskala Psychische Gesundheit

Bei Darstellung der relativen Abweichung der ermittelten Mediane von den Mittelwerten der deutschen Norm war die größte Abweichung mit -90,2 Punkten in der Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ zu sehen, siehe **Abbildung 11**. Diese beschreibt das Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Gehen, Treppen steigen, Bücken und das Ausführen von mittelschweren Tätigkeiten beeinträchtigt. Die größte positive Differenz war in der Subskala „Psychischen Wohlbefinden“ zu sehen. Diese Subskala beschreibt die allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle sowie allgemein positive Gemütsstimmung.

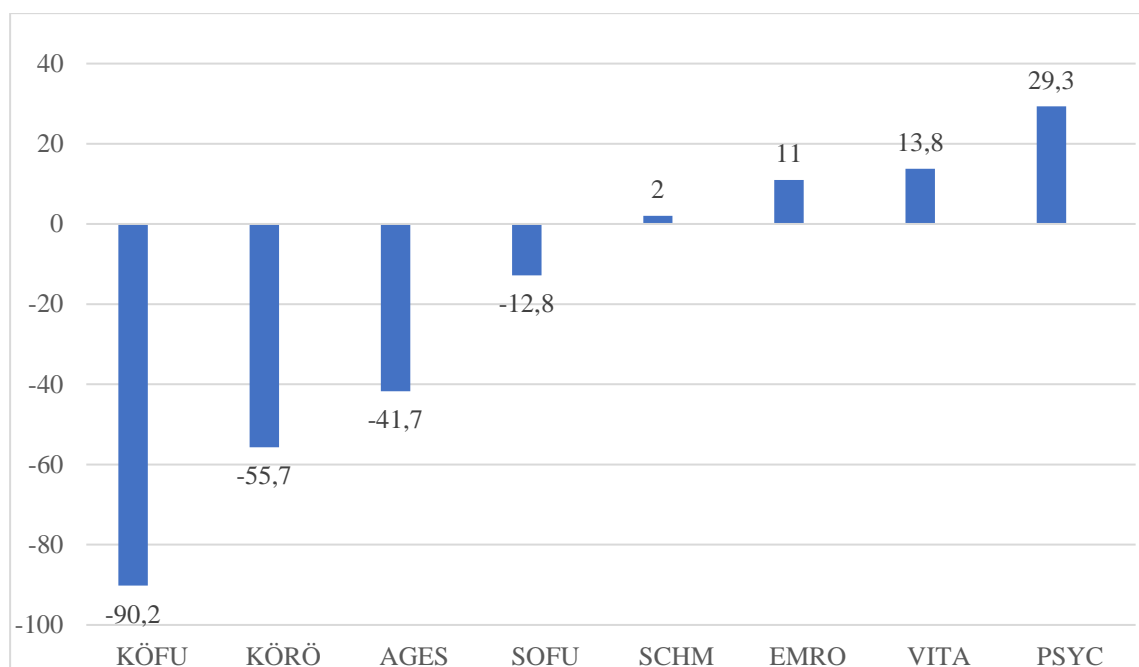


Abbildung 11: Relative Abweichung der ermittelten Mediane von den Mittelwerten der deutschen Norm

n = 14, KÖFU = Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = Körperliche Rollenfunktion, SCHM = Körperliche Schmerzen, AGES = Allgemeine Gesundheitswahrnehmung VITA = Vitalität, SOFU = Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO = Emotionale Rollenfunktion, PSYC = Psychisches Wohlbefinden

Verhaltensauffälligkeiten - CBCL/6-18R

Bei fünf Patienten (45,5%) lagen klinisch auffällige Befunde bzgl. der Gesamtkompetenzen (Aktivitäten, Soziale Kompetenzen, Schule) vor, siehe **Tabelle 10**. Bei vier Kindern (30,4%) lagen grenzwertige bis auffällige Befunde für die Verrechnungsskala Gesamtprobleme vor, hierbei wurden in der Unterskala Internale Probleme mit 45,5% mehr grenzwertige bis auffällige Befunde erzielt als in der Unterskala Externale Probleme (18,0%).

Tabelle 10: Ergebnisse des Elternfragebogens CBCL/6-18R

Kategorie	Mittelwert	Median	Spannweite	Anz. (%) grenzwertig	Anz. (%) auffällig
Soziale Kompetenz	38,4	37,5	29 – 51	4 (28,6%)	2 (14,3%)
Kompetenzen gesamt	40,9	38	19 – 58	1 (9,0%)	5 (45,5%)
Internale Probleme	57,7	58	50 – 64	5 (35,7%)	1 (9,0%)
Externale Probleme	50,1	47,5	41 – 68	1 (9,0%)	1 (9,0%)
Probleme gesamt	57,4	57	50 – 72	3 (21,4%)	1 (9,0%)

n = 14

4.3 Diskussion

Das Ziel der Studie „Langzeitprognose und Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit der infantilen Verlaufsform eines M. Pompe älter als 7 Jahre“ war die umfangreiche Erfassung des klinischen Status und der Lebensqualität von IOPD-Patienten im Schul- bzw. Erwachsenenalter.

Wir haben herausgefunden, dass unter den deutschsprachigen Patienten zwei Drittel nicht gehfähig sind, mehr als ein Drittel kardiale Arrhythmien aufweist und die Hälfte beatmet werden muss. Ebenso hatte die Hälfte erhebliche Sprach- und Hörprobleme, und trotz Gastrostomie bei nahezu der Hälfte der Patienten stellten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme große Herausforderungen dar. Darüber hinaus wurde bei zwei Drittel der Patienten eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit festgestellt, widergespiegelt von IQ-Werten unterhalb des Normalbereichs oder der Unfähigkeit, standardisierte Tests durchzuführen. Auffällige Hyperintensitäten der weißen Substanz wurden in fast allen analysierten cMRT-Bildern gefunden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass IOPD-Patienten, die das Schulalter erreicht haben, diverse Einschränkungen und Probleme haben, die sich negativ auf ihre körperliche Lebensqualität auswirken (Pfrimmer et al. 2023).

Studien, die eine größere Gruppe von Langzeitüberlebenden so umfassend wie im Rahmen dieser Doktorarbeit nachuntersucht haben, liegen bisher nicht vor. Beim Vergleich der im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Befunde mit anderen Studien müssen mindestens Alter bei Nachuntersuchung, Alter bei Therapiestart und CRIM-Status berücksichtigt werden. Weiterhin sind Durchführung einer Immunmodulation (vor allem bei CRIM-negativen Patienten) und Höhe der Enzymdosis entscheidende Faktoren.

Die Erfassung der motorischen Fähigkeiten ergab deutliche Defizite. Etwas weniger als die Hälfte der deutschsprachigen Patienten erlernte zeitgerecht Laufen, wobei zuletzt nur noch ein Drittel gehfähig war. Insgesamt kam es bei der Hälfte zu einer Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten, widergespiegelt vom Verlust bereits erworbener motorischer Meilensteine. Unter den Registry-Patienten lernte ungefähr die Hälfte Laufen. Im Gegensatz zur deutschsprachigen Kohorte blieb der Großteil der internationalen Patienten auch bis zur letzten Kontrolle gehfähig.

Daten zum Erlang der Gehfähigkeit in der Literatur reichen von 25% bis zu 100% (Broomfield et al. 2016; Chien et al. 2015; Parini et al. 2018): aus der Kohorte von *Parini*

et al. von 2018 lernten sieben (25%) der 28 Kinder mit einem medianen Alter von 16.5 Monaten Laufen. Therapiestart war in einem medianen Alter von vier Monaten und 17 Patienten (71%) waren CRIM-positiv. Unter den Gehfähigen waren 85,7% CRIM-positiv und bei einem Patienten war der CRIM-Status unbekannt. Die besten Ergebnisse erzielte die Kohorte von *Chien et al.*, welche im NGS diagnostiziert wurde. Therapiestart war im Median im Alter von 16 Tagen, alle waren CRIM-positiv und alle (100%) erlernten das Laufen, wobei ab einem Alter von zwei Jahren eine zunehmende Schwäche der Beckengürtelmuskulatur beobachtet wurde (*Chien et al.* 2015). Diese Ergebnisse lassen mutmaßen, dass ein positiver CRIM-Status und ein frühzeitiger Behandlungsbeginn positive prädiktive Faktoren sein könnten (*Chien et al.* 2015).

Unsere Ergebnisse sind in sehr gutem Konsens mit einer kürzlich durchgeführten multizentrischen Beobachtungsstudie des Europäischen Pompe-Konsortiums: die Hälfte (51%) der 86 Kinder, die 18 Monate alt wurden, lernten Laufen, während nur noch ein Drittel (30%) der 15-Jährigen gehfähig waren. Zu den Gehfähigen zählten 29 (53%) der 55 CRIM-positiven und acht (47%) der 17 CRIM-negativen Patienten. Therapiestart war in einem medianen Alter von 3.3 Monaten (3 Tagen – 11.8 Monate).

Es gibt kaum Daten zur Gehfähigkeit von Kindern im Schulalter. In zwei Studien zur kognitiven Funktion von älteren Patienten wurde die Gehfähigkeit miterfasst: deutlich bessere Ergebnisse, verglichen mit unseren Daten, erzielte 2017 die Kohorte von *Spiridigliozzi et al.*, in welcher sechs der 11 Patienten (54,5%) in einem medianen Alter von 11.1 Jahren (5.6 - 17.0) noch gehfähig waren. Alle Patienten waren CRIM-positiv und Therapiestart war vor dem sechsten Lebensmonat (*Spiridigliozzi et al.* 2017). Schlechtere Ergebnisse hingegen erzielte die Kohorte von *Ebbink et al.* 2018: nur zwei der elf Patienten (18,2%) in einem medianen Alter von 11.4 Jahren (7.7 – 17.8) waren bei der letzten Untersuchung gehfähig. Zu beachten ist, dass in *Ebbinks* Kohorte die ältesten nachverfolgten Patienten eingeschlossen wurden, Start der EET war vor 2009, vier Patienten erhielten noch die EET aus Kaninchenmilch und zwei waren CRIM-negativ. Insgesamt hatte diese Kohorte deutlich schlechtere Voraussetzungen (*Ebbink et al.* 2018).

Die Gehstrecke ist in letzteren beiden Studien nicht miterfasst worden. Mögliche Vergleichswerte für das 6MWT Ergebnis unserer Kohorte liegen also bisher nicht vor, lediglich die Differenz von mehr als fünf Standardabweichungen zur deutschen Norm (*Geiger et al.* 2007). Die mediane zurückgelegte Strecke im 6MWT der Registry-

Patienten lag etwas höher bei einem höheren medianen Alter (11.8 Jahre versus 9.1 Jahre). Jedoch lagen nur von der Hälfte der gehfähigen internationalen Patienten Testergebnisse vor, was die Aussagekraft wiederum einschränkt.

Ein weiterer Hinweis auf eine deutlich eingeschränkte Motorik ist das niedrige Gesamtergebnis im QMFT. Unsere Kohorte erzielte einen medianen Prozentwert von 21,9%. Die Interpretation ist schwierig, da bisher keine Vergleichsdaten einer Gruppe von infantilen Patienten vorliegen. Die Kohorte aus der klinischen Testung des QMFTs umfasste 91 Pompe Patienten im Alter von fünf bis 76 Jahren (medianes Alter 46.3 Jahre), die Anzahl der teilnehmenden IOPD-Patienten ist unklar, 23% waren rollstuhlpflichtig und 29,7% beatmet. Das mediane Gesamtergebnis betrug 38.5 (3 – 64), entsprechend einem Prozentwert von 60,2% und damit deutlich besser als das unserer Patienten. In der Kohorte von *van Capelle et al.* waren 19 Patienten (20,9%) 20 Jahre oder jünger und somit mögliche IOPD-Patienten. Das bessere Gruppenergebnis lässt sich vermutlich auf die große Anzahl an LOPD-Patienten zurückführen. Dementsprechend ist ein direkter Vergleich der beiden Kohorten nicht möglich. Unsere Ergebnisse sind aber sowohl für die Dokumentation der motorischen Fähigkeiten der einzelnen Patienten sowie auch für den zukünftigen Vergleich mit anderen Kohorten, interessant. Vor allem ersteres dürfte große Relevanz im klinischen Alltag finden, da mit dem QMFT erstmal ein Motorik Test speziell für Pompe Patienten entwickelt wurde.

Neben der proximalen Muskelschwäche liegt bei IOPD-Patienten auch eine distale Muskelschwäche der oberen und der unteren Extremitäten vor. Während die Beeinträchtigung der Dorsalflexion der Füße, resultierend in einem typischen Gangmuster, in einigen Studien beschrieben wurde (*van den Dorpel et al. 2020; Case et al. 2012; Chien et al. 2015; Prater et al. 2012; Hahn und Schänzer 2019*), wurde im Jahr 2020 erstmals auch die reduzierte Handkraft bei einem Drittel der Patienten in einer Studie von *van den Dorpel et al.* festgestellt (*van den Dorpel et al. 2020*). Zuvor (2012) berichteten *Spiridigliozzi et al.* bereits von einer eingeschränkten Hand-Augen-Koordination (*Spiridigliozzi et al. 2012; Spiridigliozzi et al. 2017*). Unsere Ergebnisse des 9-HPT bestätigen, dass sowohl bei der dominanten, so wie vor allem auch bei der nicht-dominanten Hand, deutliche Defizite hinsichtlich der Feinmotorik und Griffkraft (z.B. Aufheben und Halten der Dübel) vorhanden sind. Diese Aspekte sind auch bei der Frage der optimalen Beschulung relevant, da sie eine erhebliche Benachteiligung darstellen könnten. Einige Patienten dürften große Schwierigkeiten haben, mit den

handschriftlichen Anforderungen in der Schule Schritt zu halten, vor allem, wenn es zeitliche Beschränkungen gibt. Diese Schwäche kann sich auch auf ihre Leistung bei Klassenarbeiten und standardisierten Tests, wie z. B. IQ-Tests, auswirken (Spiridigliozzi et al. 2017). Empfehlenswert wäre die Unterstützung durch einen Ergotherapeuten mit Fachkenntnissen auf dem Gebiet der unterstützenden Technologie. Es gibt Alternativen zur Handschrift, z. B. die Verwendung eines Tablets oder Computers, um schriftliche Aufgaben zu erledigen. Eine weitere Maßnahme könnte die Bereitstellung von zusätzlicher Zeit für die Erledigung schriftlicher Arbeiten sein. Mit entsprechender Unterstützung sind Kinder mit IOPD besser in der Lage, ihre tatsächlichen Fähigkeiten zu zeigen.

Die Immobilität der Kinder begünstigt zudem eine Osteopenie (Kishnani et al. 2006a; Prater et al. 2012). Hinweise auf eine relevante Minderung der Knochendichte lagen bei knapp der Hälfte der Patienten in unserer Kohorte vor. Bei drei Patienten wurde im Rahmen einer Knochendichtemessung eine Osteopenie festgestellt und bei einem Viertel kam es zu (wiederholten) Frakturen der unteren Extremität. *Prater et al.* fanden 2012 bei einem noch größeren Anteil eine Osteopenie: bei Analysen der Dual-Emissions-Röntgenabsorptiometrie der Lendenwirbel L1-L4 in einer Kohorte mit elf Patienten nach einer medianen Behandlungsdauer von 56 Monaten hatte die Hälfte (54,5%) eine Osteopenie, darunter zwei Patienten (18,2%) eine schwere Osteopenie (Prater et al. 2012).

Zusammenfassend zeigen in Einklang mit den Ergebnissen dieser Dissertation die Mehrzahl der Studien, dass das Spektrum der motorischen Fähigkeiten groß ist und von gehfähigen Patienten, die Treppen steigen können, bis hin zu tetraplegischen Patienten reicht. Die Ergebnisse legen nahe, dass auch Patienten, welche initial gut auf die EET ansprachen und Laufen lernten, im Verlauf eine progressive Muskelschwäche entwickeln. Kurzum lernt ca. die Hälfte aller IOPD-Patienten Laufen und ca. ein Drittel ist im Schulalter noch gehfähig. Während der Fokus der meisten Studien bisher auf dem Verlust der motorischen Meilensteine lag, wurden in den letzten Jahren auch die feinmotorischen Defizite immer deutlicher. Letzteres konnte auch in dieser Dissertation bestätigt werden. Aus diesen Ergebnissen kann der Schluss gezogen werden, dass auch die Feinmotorik regelmäßig evaluiert werden und speziell die eingeschränkte Griffkraft bei der Frage der optimalen Beschulung beachtet werden sollte.

Die extreme Herzhypertrophie, charakteristisches Diagnosekriterium bei IOPD, bildete sich bei allen Kindern aus der deutschsprachigen Kohorte zunächst vollständig zurück. Zum Studienzeitpunkt lag bei einem Patienten wieder eine HCM vor, welcher auch mit 18 mg/kg alle zwei Wochen die geringste EET-Dosis erhielt und wenig später verstarb. Herzrhythmusstörungen bestanden bei mehr als einem Drittel, beim Großteil handelte es sich um eine Präexzitation, widergespiegelt von einem WPW-Muster. Unter den internationalen Patienten aus dem Registry wies dagegen nur ca. ein Zehntel kardiale Arrhythmien auf, während bei einem Fünftel zuletzt eine HCM bestand.

Während sich die meisten Studien zur Herzfunktion auf die Normalisierung der HCM konzentrieren (Chien et al. 2015; Prater et al. 2012; Hahn et al. 2015; Kishnani et al. 2007; Amalfitano et al. 2001), untersuchten *van Capelle et al.* speziell die langfristigen Folgen auf kardiale Struktur, Rhythmus und Funktion in einer Kohorte von 14 Patienten. Zwei Patienten (14,3%) waren CRIM-negativ, Therapiestart war im Median mit 2.7 Monaten und die Nachuntersuchung erfolgte nach einer medianen Behandlungsdauer von 4.8 Jahren (1.1 - 13.9 Jahren). Die Studie zeigte, dass die EET signifikante Effekte auf die Herzgröße und systolische Funktion bei allen Patienten hatte. Ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie wurde bereits in früheren Studien mit kürzerer Nachbeobachtungszeit dokumentiert (Broomfield et al. 2016; Kishnani et al. 2009). Bemerkenswert und auch kongruent mit unseren Ergebnissen war, dass dieser Effekt auch nach fast 14 Jahren unter Behandlung mit der EET bestehen blieb. Die Größe des linken Ventrikels normalisierte sich bei 13 Patienten. In sehr guter Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fanden *van Capelle et al.* bei etwa 43% der Patienten ein WPW-Syndrom. Bei Beginn der EET hatten 36% der Patienten ein kurzes PR-Intervall, bei Nachuntersuchung waren es 57%. Bei einem Fünftel kam es zu Episoden von supraventrikulären Tachykardien, die ein medikamentöses Eingreifen erforderten (*van Capelle et al. 2018; Prater et al. 2012*).

Die Ergebnisse früherer Studien erhärten den Verdacht, dass bei IOPD-Patienten ein erhöhtes Langzeitrisiko für Herzrhythmusstörungen, wie dem WPW-Syndrom oder vorzeitigen ventrikulären Kontraktionen, besteht (*Prater et al. 2012; McDowell et al. 2008; van Capelle et al. 2018*). *Prater et al.* untersuchten 2012 eine Kohorte von elf Patienten im Alter von 5.4 bis 12.0 Jahren (Median 8.0 Jahre). Therapiestart war im medianen Alter von 4.9 Monaten und alle Patienten waren CRIM-positiv. Im Einklang mit unseren Ergebnissen hatte sich die Herzhypertrophie ca. fünf Monate nach

Therapiebeginn bei allen Patienten zurückgebildet und bei fünf Kindern (45,5%) traten Arrhythmien auf. Es handelte sich um WPW-Syndrom, vorzeitige ventrikuläre Kontraktion, und nicht anderweitig spezifizierte Arrhythmien. Ein Patient erhielt eine Radioablation und zwei Patienten wurden mit Betablockern behandelt (Prater et al. 2012). 2008 werteten *McDowell und Mitarbeiter* EKGs einer Kohorte von 38 Patienten nach bis zu 78 Wochen Behandlungsdauer aus, Therapiestart war im Alter von ein bis 43 Monaten. Sie fanden bei einem geringeren Teil (18%) Arrhythmien (supraventrikuläre Tachykardie und ventrikuläre Tachykardie bei je zwei Patienten; atrioventrikuläre Reentrytachykardie, vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen und atrialer Bigeminus-Rhythmus bei je einem Patienten). Bei zwei Kindern führten die Arrhythmien zum Tod (McDowell et al. 2008). Diese Kohorte war zum Zeitpunkt der Studie deutlich jünger als die oben beschriebenen Kohorten. Es ist anzunehmen, dass die Prävalenz von kardialen Arrhythmien mit dem Alter der Patienten steigt. Auf Grundlage kardialer MRTs konnte die Theorie aufgestellt werden, dass die Arrhythmien bei Langzeitüberlebenden zumindest teilweise mit Myokardfibrose und/oder ventrikulärem Remodeling zusammenhängen (Barker et al. 2010). Es ist bekannt, dass es zu einer progressiven Glykogenakkumulation im Myokard sowie im Herzleitungssystem kommt (Prater et al. 2012). Postmortale Analysen von unbehandelten Säuglingen mit IOPD ergaben übermäßige Mengen an Bindegewebe in der Umgebung des AV-Knotens, am AV-Knoten selbst und am AV-Bündel. Darüber hinaus wurden fokale Nekrosen, Blutungen und Fibrosen in den peripheren Purkinje-Zellen gefunden (Bharati et al. 1982). Eine mögliche Hypothese ist, dass die bereits früh im Krankheitsprozess auftretende Glykogenanreicherung zu bindegewebigen Veränderungen führt und trotz EET fortbesteht. Diese Vernarbung könnte zu myokardialen Perfusionsstörungen führen oder ein direktes Substrat für supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien darstellen (Bharati et al. 1982).

Zusammenfassend zeigen in Einklang mit den Ergebnissen der aktuellen Dissertation die Mehrzahl der Studien eine hohe Prävalenz (ca. 40%) von kardialen Arrhythmien unter IOPD-Patienten im Schulalter, trotz regelmäßiger Verabreichung der EET. Dieses Erkenntnis unterstreicht die Notwendigkeit einer regelmäßigen EKG-Kontrolle, insbesondere weil das häufig beobachtete WPW-Syndrom als potentiell lebensbedrohlich angesehen wird, da es zu einem plötzlichen Herzstillstand führen kann.

Die respiratorische Funktion der deutschsprachigen und der internationalen Kohorte war sehr ähnlich. Bei der Hälfte der Patienten wurde eine Atemunterstützung erforderlich. Ein Drittel musste invasiv beatmet werden. Vergleichswerte für die respiratorische Funktion von Schulkindern und Jugendlichen liegen nur aus den oben genannten zwei Studien vor. Der Anteil invasiv beatmeter Kinder in der Kohorte von *Ebbink et al.* war mit knapp der Hälfte (54,5%) deutlich höher als in unserer Kohorte (*Ebbink et al.* 2018). Im Konsens mit unseren Ergebnissen lag der Anteil der invasiv Beatmeten in der Kohorte von *van Capelle et al.* ebenfalls bei einem Drittel (35,7% von 14 Patienten in einem medianen Alter von 4.9 Jahren) (*van Capelle et al.* 2018). Das beatmungsfreie Überleben im Kleinkind- und Vorschulalter ist in einigen Studien beschrieben worden (*Parini et al.* 2018; *Chien et al.* 2015; *Prater et al.* 2012). *Parini et al.* fanden 2018 schlechtere Ergebnisse: von 19 Kindern (medianes Alter bei Datenerhebung war 6.0 Jahre, Spannweite 2.0 – 11.5 Jahre) benötigten 69% eine Atemunterstützung, darunter 53% eine invasive Beatmung über ein Tracheostoma (*Parini et al.* 2018). Das beste Outcome hatte die im NGS diagnostizierte Kohorte von *Chien et al.*: keiner der Patienten benötigte in einem medianen Alter von 5.4 Jahren eine invasive Beatmung (*Chien et al.* 2015).

Lungenfunktionstest-Ergebnisse waren kaum vorhanden und sind außerdem schlecht verwertbar, da sie stark von der Kooperation abhängig sind und die Patienten durch die Gesichtsmuskelschwäche Schwierigkeiten bei der Abdichtung am Mundstück haben. Das Ausmaß der Zwerchfellbeteiligung kann nur bei einer Messung im Sitzen und im Liegen festgestellt werden. Goldstandard bei der Diagnose nächtlicher atembezogener Schlafstörungen ist die Polysomnografie, die aber nicht überall verfügbar ist. Die respiratorische Funktion sollte durch klinische Untersuchung, Lungenfunktionstestung (wenn möglich) und Polysomnografie oder zumindest Bestimmung der nächtlichen SaO₂ und etCO₂/tcCO₂- Werte in regelmäßigen Intervallen überwacht werden (*Kishnani et al.* 2006a; *Hahn und Schänzer* 2019). Die Kinder müssen bei Bedarf mit Geräten, die das Abhusten erleichtern, versorgt werden (*Hahn und Schänzer* 2019).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ca. die Hälfte aller Patienten bis zum Schulalter eine Atemunterstützung benötigt und ca. ein Drittel invasiv beatmet werden muss.

In unserer Kohorte trat ein Problem auf, das in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde (*Parini et al.* 2018): Gewicht und BMI ca. der Hälfte der Patienten lagen unterhalb der zehnten Perzentile, eines Fünftels sogar unterhalb der dritten Perzentile. Mehr als die Hälfte war gastrostomiert und die übrigen wurden oral mit partiellen Einschränkungen

ernährt. Anhand dieser Daten wird klar, dass Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme große Herausforderungen darstellen.

Bei zwei Dritteln der deutschen Patienten wurde ein mäßiger Hörverlust festgestellt, während der Anteil der Schwerhörigen unter den Registry Patienten sogar bei drei Vierteln lag. Es muss beachtet werden, dass nicht von allen Patienten Hörtestergebnisse vorlagen, und die vorliegenden Untersuchungen teilweise Jahre zurücklagen.

Studien zur Hörfunktion sind insgesamt selten. *Van Capelle et al.* fanden 2010 vergleichsweise deutlich schlechtere Ergebnisse: bei fast 90% der IOPD-Babys lag eine Schallempfindungsschwerhörigkeit im Bereich von 30 - 90 dB vor, die während der Nachbeobachtungsperiode konstant blieb (van Capelle et al. 2010). Die Resultate einer taiwanesischen Studie von *Chien et al.* stehen in Konsens mit unseren Erkenntnissen: 60% der zehn Kinder (Start der EET war innerhalb der ersten fünf Lebenswochen) waren schwerhörig (Chien et al. 2015). In einer weiteren taiwanesischen Studie mit 19 IOPD Patienten um *Hsueh et al.* war der Anteil Schwerhöriger in einem medianen Alter von 5.5 Jahren mit 32% deutlich geringer. Start der EET war innerhalb der ersten drei Lebenswochen (Hsueh et al. 2021). Im Einklang mit unseren Ergebnissen handelte es sich beim Großteil (67% bzw. 83%) der Betroffenen um eine Schallempfindungsschwerhörigkeit (Chien et al. 2015; Hsueh et al. 2021).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Großteil der Patienten schwerhörig ist, wobei der Verlust der Hörfunktion schon bei Säuglingen beobachtet wird. Unter den Registry-Patienten konnte ein gleichbleibender Anteil abnormer Hörtests über verschiedene Altersstufen gefunden werden. Dies stützt die Vermutung, dass der Hörverlust bei IOPD-Patienten bereits bei Geburt vorliegt und eher nicht progressiv ist. Die Hörprüfung ist zeitaufwendig und nur bei einem Infekt freiem Patienten aussagekräftig, sollte aber in Anbetracht der hohen Prävalenz von Schwerhörigkeit dennoch regelmäßig durchgeführt werden um die Kinder und Jugendlichen rechtzeitig mit einem Hörgerät versorgen zu können.

Bislang wurde von keinen objektiven Testverfahren zur Sprachverständlichkeit bei Pompe Patienten berichtet. In Einklang mit vielen Studien werteten auch wir die Aussprache als hypernasal, monoton und schwer verständlich (Chien et al. 2015; van Gelder et al. 2016; Prater et al. 2012; Parini et al. 2018). Die Sprachverständlichkeit war bei der Mehrheit der Patienten erheblich beeinträchtigt oder sogar vollständig verloren,

was die Ergebnisse früherer Studien bestätigt und deutlich macht, dass die Kommunikation bei IOPD-Patienten im Schulalter erheblich beeinträchtigt ist (van Gelder et al. 2012; Parini et al. 2018).

In unserer Kohorte startete ein Fünftel mit einer höheren Dosierung als in der Fachinformation empfohlen. Im Verlauf wurde bei drei Vierteln die Dosis angehoben. Zum Studienzeitpunkt erhielten die Hälfte der deutschsprachigen und ein Drittel der Registry Patienten die Hochdosis in Höhe von 40 mg/kg/Woche. Grund für die Dosiserhöhung in unserer Kohorte war eine klinische Verschlechterung, hauptsächlich eine zunehmende Schwäche der Muskulatur. Unsere Kohorte war zu klein und zu inhomogen, um genaue Schlussfolgerungen über die Auswirkungen der EET-Dosierung auf die motorischen und respiratorischen Ergebnisse zu ziehen. Erschwerend kam hinzu, dass die bestehenden Fähigkeiten der Patienten im Verlauf nicht regelmäßig dokumentiert wurden. Die Beobachtung, dass kein Patient, der mit der Hochdosis behandelt wurde, einen Verlust motorischer Meilensteine erlitt oder beatmet werden musste, stimmt jedoch mit einer kürzlich durchgeführten multizentrischen Kohortenstudie des Europäischen Pompe-Konsortiums überein. Bei der Analyse einer Kohorte von 116 IOPD-Patienten aus Deutschland, Italien, Frankreich und den Niederlanden bestätigte sich die Hypothese vom Nutzen der Hochdosis: die Überlebensrate war in der Hochdosis-Gruppe (40 mg/kg/Woche) signifikant höher als in der Gruppe mit der Standarddosierung (20 mg/kg alle zwei Wochen). Zwischen der Gruppe mit einer Zwischendosis (20 mg/kg/Woche oder 40 mg/kg alle zwei Wochen) und der Gruppe mit der Standarddosierung wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens festgestellt. Zudem war der Anteil der Patienten, die Laufen lernten, in der Hochdosis-Gruppe am größten (Ditters et al. 2022).

Das suboptimale Outcome unter der empfohlenen Dosis hat dazu geführt, dass in Zentren weltweit höhere Dosen von bis zu 40 mg/kg pro Woche verabreicht werden (Poelman et al. 2019; Hahn et al. 2015; Broomfield et al. 2016; Parini et al. 2018; van Gelder et al. 2016; Desai et al. 2018). Während in der erweiterten Zulassungsstudie von 2009 kein relevanter Unterschied im Behandlungsergebnis zwischen zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung (20 mg/kg versus 40 mg/kg alle zwei Wochen) festgestellt werden konnte (Kishnani et al. 2009), weisen die Ergebnisse neuerer Studien darauf hin, dass IOPD-Patienten von der Hochdosis profitieren (van Gelder et al. 2016; Ditters et al. 2022; Poelman et al. 2020). Die Frequenz der Enzymgabe ist ein wichtiger Faktor für die

klinische Wirkung. Die intrazelluläre Halbwertszeit von Alglucosidase alfa nach der Aufnahme ist gewebeabhängig und wird basierend auf präklinischen Studien auf zwei bis neun Tage geschätzt (van der Ploeg et al. 1991; van der Ploeg et al. 1988). In vitro und in Tiermodellen wurde eine dosis- und frequenzabhängige Wirkung auf die Verbesserung der intrazellulären Clearance und die Verringerung der Glykogenspeicherung in Skelett- und Herzmuskelzellen beschrieben (Maga et al. 2013; McVie-Wylie et al. 2008). Aus diesen Erkenntnissen kann geschlossen werden, dass 14 Tage zwischen den Infusionen zu lang sind, um eine optimale Clearance von Glykogen zu erreichen. Dies könnte - neben der ungleichen Aufteilung der CRIM-negativen Patienten - zur Erklärung beitragen, warum kein offensichtlicher Vorteil von 40 mg/kg alle zwei Wochen im Vergleich zu 20 mg/kg alle zwei Wochen in oben genannter Studie beobachtet werden konnte (Kishnani et al. 2009; Banugaria et al. 2011; van Gelder et al. 2015; Poelman et al. 2020).

Der Benefit der Hochdosis wurde 2015 von *van Gelder et al.* bestätigt. Die Hochdosis-Gruppe ihrer Kohorte hatte verglichen mit der Standarddosis-Gruppe ein besseres motorisches und Gesamtklinisches-Outcome, während es keine offensichtlichen Unterschiede hinsichtlich der kardialen Funktion und dem Sicherheitsprofil gab. Es konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der Antikörpertiter und der Dosierung der EET gefunden werden, obwohl die Hochdosis-Gruppe dazu neigte, höhere Titer zu entwickeln (van Gelder et al. 2016). Im Konsens damit stehen auch die in 2020 veröffentlichten Ergebnisse von *Poelman et al.*. Ihre Studie zeigte, dass Patienten, die von Beginn an 40 mg/kg/Woche erhielten, ein besseres Gesamt-Überleben und beatmungsfreies-Überleben (92% für beide Ergebnisse) hatten, als Patienten, die mit 20 mg/kg alle zwei Wochen infundiert wurden (66% und 50%). Sie hatten tendenziell auch bessere motorische Ergebnisse: 92% lernten Laufen, und 83% waren am Ende der Studie noch gehfähig (medianes Alter 4.4 Jahre, Spannweite 3.0 – 8.3 Jahre), verglichen mit 67% bzw. 17% in der 20mg/kg-Gruppe (medianes Alter 9.6 Jahre, Spannweite 0.6 – 12.6 Jahre). Im Alter von drei Jahren waren 92% bzw. 33% in der Lage zu gehen. Am bemerkenswertesten war, dass alle drei CRIM-negativen Patienten in der 40 mg/kg-Gruppe am Ende der Studie noch lebten und gehfähig waren, während die beiden CRIM-negativen Kinder in der 20 mg/kg-Gruppe verstorben waren. Fünf Patienten der Hochdosis-Gruppe erhielten eine Immunmodulation in einer EET-naiven Einstellung. Die Immunmodulation konnte die Antikörperbildung nicht verhindern, aber alle

Patienten, die immunmoduliert wurden, waren am Ende der Studie am Leben und konnten gehen (Poelman et al. 2020).

Zusammenfassend stimmen die Mehrzahl der Studien überein, dass eine möglichst frühzeitig begonnene Therapie mit der Hochdosis das klinische Ergebnis verbessert (Ditters et al. 2022; Poelman et al. 2020; van Gelder et al. 2016).

Bei der Bewertung des Immunogenität-Risikos müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Indexzeichen für die Schwere des klinischen Phänotyps, wie frühes Auftreten der Symptome, schwere Kardiomyopathie und geringe Rest-Enzymaktivität (<1%), wurden von einigen Autoren als Risikofaktoren für die Entwicklung eines hohen Antikörpertiters gewertet. Dahingegen scheint es keinen Zusammenhang mit der EET-Dosis, der Infusionsrate und dem Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zu geben, wie in der Vergangenheit angenommen wurde (Banugaria et al. 2013b; Kishnani et al. 2016; Gragnaniello et al. 2022a). Der wichtigste Faktor scheint der CRIM-Status zu sein (Kishnani et al. 2010). Der Verlauf von CRIM-negativen Patienten unter EET-Monotherapie zeigte, dass diese Patienten, mit wenigen Ausnahmen, eine Immunreaktion mit schlechtem klinischem Ergebnis entwickelten. Etwa 32 - 34% der IOPD-Patienten sind CRIM-negativ (Kishnani et al. 2010), jedoch waren unter den Langzeitüberlebenden unserer Kohorte nur ein CRIM-negativer Patient (6,7%) und im Registry acht CRIM-negative Patienten (14,5%) erfasst. Die geringe Anzahl CRIM-negativer Kinder dürfte das schlechtere klinische Outcome beim Großteil dieser Patienten unter EET-Monotherapie widerspiegeln. Interessanterweise entwickelte unser CRIM-negativer Patient keine hohen Antikörpertiter (max. Titer 1:200), obwohl er nicht immunmoduliert wurde.

Beginnend 2009 wurden verschiedene Immunmodulationsschemata entwickelt, mit dem Ziel die Toleranz gegenüber der EET langfristig zu wahren (Banugaria et al. 2013a; Kazi et al. 2017; Poelman et al. 2019; Mendelsohn et al. 2009). Mehrere Studien berichten, dass eine Immuntoleranz durch Kombination von RTX, MTX und IVIG erreicht werden konnte (Mendelsohn et al. 2009; Banugaria et al. 2013b). 2012 wurde das erste Mal erfolgreich eine prophylaktische Immunmodulation durchgeführt (Messinger et al. 2012). Die Erfahrung zeigte, dass der prophylaktische Einsatz dem therapeutischen vorzuziehen ist, da die Patienten so sicherer die EET erhalten können und von einem besseren klinischen Outcome profitieren (Desai et al. 2019).

Laut eines Literaturreviews von *Desai et al.* (2019) wurde der größte Erfolg im Hinblick auf eine langandauernde Immuntoleranz ohne Langzeittoxizität oder Verzögerungen des Starts der EET mit dem Medikamenten-Regime von *Kazi et al.* erzielt (*Kazi et al.* 2017; *Desai et al.* 2019). Dieses umfasst Bortezomib (BTZ), RTX, MTX und IVIG. Durch den Proteasom-Inhibitor BTZ werden zusätzlich zu den B- und T-Zellen auch die langlebigen Plasmazellen bekämpft, welche kein CD20 exprimieren und daher mit einer CD20-basierten Behandlung nicht eliminiert werden können (*Kishnani et al.* 2016). Die so behandelten Patienten haben eine Immuntoleranz mit vollständiger Erholung der B-Zellen erworben sowie die Fähigkeit, eine humorale Reaktion auf andere Antigene, wie z. B. Impfstoffe, zu bilden (*Desai et al.* 2019). Kürzlich (2022) empfahl ein italienisches Expertenteam um *Graganiello et al.* dagegen RTX, MTX und IVIG (kurze Anwendung, fünf Wochen) bei CRIM-negativen Patienten (*Graganiello et al.* 2022a). Die Empfehlung für CRIM-positive Patienten belief sich auf dasselbe Protokoll, oder ein niedrig dosiertes MTX-Protokoll (*Graganiello et al.* 2022a).

Bei CRIM-positiven Patienten ist das Immunogenität-Risiko schwer vorherzusagen. Es gibt derzeit keine Möglichkeit, genau zu bestimmen, bei welchen CRIM-positiven Patienten das Risiko besteht HSAT und anschließend eine klinische Verschlechterung zu entwickeln. Bei Behandlung aller CRIM-positiven Patienten mit einer prophylaktischen Immunmodulation würden mehr als zwei Drittel unnötigerweise Arzneimitteln und potenziellen unerwünschten Nebenwirkungen ausgesetzt werden. *Groot et al.* haben kürzlich eine neue Entscheidungsmatrix zur individuellen Risiko-Bewertung entwickelt: die individualisierte T-Zell-Epitop-Messung (individualized T cell epitope measure, iTEM) ist eine Scoring-Methode, welche das patientenspezifische Risiko Antikörper zu entwickeln anhand von individualisierten HLA-Bindungsvorhersagen und des GAA-Genotyps vorhersagt (*Groot et al.* 2019). Wäre die Entscheidung für den Einsatz einer Immunmodulation auf der Grundlage des GAA-iTEM-Scores für die Kohorte von 24 IOPD-Patienten getroffen worden, wären 14 Patienten mit immunmodulierenden Medikamenten behandelt worden, von denen 13 ohne Immunmodulation Antikörper entwickelt hätten. Zehn Patienten wären nicht mit immunmodulierenden Arzneimitteln behandelt worden, zwei von ihnen hätten eine hohe Antikörpertiter entwickelt. Allein auf Grundlage des CRIM-Status wären die fünf CRIM-negative Patienten mit hohem Antikörper-Risiko für eine Behandlung mit Immuntoleranzinduktion ausgewählt worden, während die übrigen 19 CRIM-positiven Kinder nicht mit immunmodulierenden

Medikamenten behandelt worden wären. Die Entscheidungsmatrix hätte den Patienten einen signifikanten Vorteil gebracht (Groot et al. 2019).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der CRIM-Status vor Behandlungsbeginn bestimmt werden sollte und, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Säuglingen, die CRIM-negativ sind, für den Einsatz einer Immunmodulationstherapie in der naiven Situation spricht (Kishnani et al. 2016). Es muss aber bedacht werden, dass einige CRIM-positive Patienten auch anhaltend hohe Antikörpertiter entwickeln, welche den Therapieerfolg gefährden. In diesem Fall sollte eine therapeutische Immunmodulation in Betracht gezogen werden. Dies erfordert jedoch eine anhaltende Immunsuppression und stellt ein deutlich höheres Risiko als der prophylaktische Ansatz dar. Trotz der Fortschritte auf diesem Gebiet bleibt zu hoffen, dass das Verständnis der Dynamik und der Mechanismen der Immunantwort erweitert und neue Antigen-spezifische Ansätze erforscht werden. Die Marker zur Vorhersage der Ausprägung der Immunreaktion (z.B. iTTEM) müssen weiterentwickelt werden. Weiterhin sollten standardisierte Biomarker und klinische Endpunkte zur Quantifizierung und zum Vergleich des Ansprechens auf die Therapie festgelegt werden (Desai et al. 2019; Kishnani et al. 2016). In Zukunft könnte auch die Gentherapie eine wichtige Rolle spielen, da so die Immunreaktion minimiert werden könnte.

Nachteile dieser Studie sind, dass der Zeitpunkt der Serokonversion nicht bestimmt und die Korrelation zwischen Antikörpertiter und klinischem Status nicht überprüft wurde. In einigen Zentren erfolgte keine regelmäßige Abnahme der Antikörpertiter und häufig traten Probleme beim Probentransport zum Speziallabor und der Ergebnisübermittlung auf, sodass insgesamt wenig Titer-Bestimmungen vorlagen. Weiterhin wurden in unserer Kohorte außer der CK keine Biomarker regelmäßig bestimmt. Insbesondere die Messung von Glc4 (Hex4) im Urin, einem von Glykogen abgeleiteten Glukose-Tetrasaccharid, das eine abnorme Glykogenspeicherung widerspiegelt und das von einigen Autoren zur Beurteilung des Ansprechens auf die EET bei IOPD empfohlen wird, konnte nicht gemessen werden (Young et al. 2012; Young et al. 2009; Gragnaniello et al. 2022b).

Wir fanden eine hohe Variabilität bei den neurokognitiven Ergebnissen mit IQ-Werte von 117 bis < 55, wobei zwei Drittel der getesteten Patienten Werte im Bereich niedriger Intelligenz bis leichter Intelligenzminderung erzielten. Ein Viertel der Patienten konnte nicht getestet werden, da sie entweder tetraplegisch waren und nicht ausreichend kommunizieren konnten, oder sie die Anweisungen nicht verstanden. Obwohl wir keine

präzise Aussage über den IQ dieser Kinder treffen können, ist davon auszugehen, dass der Erwerb intellektueller Fähigkeiten bei ihnen eingeschränkt ist. Ein Drittel der Patienten besuchte eine Regelschule, ein Drittel eine Förderschule und die übrigen Kinder wurden entweder zu Hause, aus Sorge vor Infektionsgefahr während der Corona-Pandemie, oder noch nicht beschult.

Insgesamt liegen wenig Studien zu den kognitiven Langzeitprozessen von IOPD-Patienten vor. Während die intellektuelle Entwicklung von kleineren Gruppen jüngerer Kinder noch als normal oder nur leicht verzögert beschrieben wurde (Spiridigliozzi et al. 2012; Ebbink et al. 2012), zeigte sich unter älteren Patienten ein sehr heterogenes Profil von normaler Intelligenz bis hin zu deutlichen intellektuellen Defiziten (Ebbink et al. 2018; Spiridigliozzi et al. 2017). *Spiridigliozzi et al.* beschrieben 2012 (Grundschulalter) und 2017 (medianes Alter von 11.1 Jahren) die IQ-Werte ihrer Kohorte am unteren Ende des durchschnittlichen Bereichs (Spiridigliozzi et al. 2017; Spiridigliozzi et al. 2012). Im Einklang mit unseren Ergebnissen fanden *Ebbink et al.* 2018 bei elf IOPD-Patienten, zum Testzeitpunkt im Alter von 5 bis 16.2 Jahren, ebenfalls ein sehr heterogenes Profil: die Spannweite der IQ-Werte reichte von < 45 bis 121, von Kindern mit normalen kognitiven Fähigkeiten bis zu Patienten mit deutlichen intellektuellen Defiziten. Die Art der Beschulung ist nicht beschrieben worden (Ebbink et al. 2018).

Nachteile unserer Erhebungen sind, dass ein Intelligenztest verwendet wurde, welcher unterhalb eines IQ-Wertes von 55 nicht weiter diskriminiert und, dass tetraplegische Patienten nicht mit einem speziellen Intelligenztest für körperlich Behinderte getestet wurden. Weiterhin lässt sich nicht ausschließen, dass die eingeschränkte Motorik, speziell die Handkraft, einiger unserer getesteten Patienten die Ergebnisse negativ beeinflusst haben könnte. Prinzipiell stellt sich bei Patienten mit einer Intelligenzminderung die Frage der geeigneten Beschulung. Hierbei ist zu bedenken, dass die eingesetzten Testverfahren den Intelligenzfaktor „General fluid ability“ nach Catell erfassen, der abzugrenzen ist von der der sog. „General cristallized ability“, welche die verbalen, numerischen und schlussfolgernden Fähigkeiten repräsentiert (Weiß 2019; Weiß und Osterland 2013). Da die schulische Leistung primär von diesem „kristallinen Faktor“ abhängig ist, werden zur Klärung der geeigneten Schulform als Ergänzung zum CFT ein Wortschatztest und ein Zahlentest empfohlen (Weiß und Osterland 2013; Weiß 2019).

Wir fanden in nahezu allen MRT-Bildern Abnormitäten. Die Progression der Hyperintensitäten bei einem unserer Patienten über einen Zeitraum von sieben Jahren ist

sehr interessant: Auf dem ersten Scan im Alter von 1.1 Jahren waren nur periventriculär leichte Hyperintensitäten sichtbar (entsprechend Stadium 1 nach *Ebbink et al. 2018*). Ein Jahr später waren zusätzlich im Bereich des Corpus callosum Signalanhebungen zu finden (*Stadium 1*). Mit 7.3 Jahren hatte sich die Intensität der bestehenden Anomalien erhöht und auf die Capsulae interna und externa ausgedehnt (*Stadium 1*). Auf dem letzten Scan im Alter von 8.2 Jahren waren zusätzliche Hyperintensitäten im Bereich der Basalganglien (*Stadium 2*) sowie erweiterte Ventrikel zu erkennen. Die altersabhängige Progression der Hyperintensitäten dieses Patienten ist in guter Übereinstimmung mit dem Stadienverlauf beschrieben von *Ebbink et al. 2018*. Ein ähnliches Ausmaß betroffener Hirnstrukturen nach längerer Nachbeobachtungszeit wurde auch 2018 von *McIntosh und Kollegen* sowie 2015 von *Chien et al.* bei ihren Patienten gefunden. Beide Forscherteams berichteten über eine zunehmende Hyperintensität im Verlauf, aber im Gegensatz zu unseren Beobachtungen nahmen die betroffenen Areale nicht an Größe zu (*Chien et al. 2015; McIntosh et al. 2018*). In unserer Kohorte waren Hyperintensitäten entsprechend dem *Stadium 1* bei den jüngsten Kindern zu sehen. Veränderungen gemäß *Stadium 3* lagen bei zwei Patienten im Alter von 3.2 und 3.6 Jahren vor. Während ersteres im Einklang mit den Beobachtungen von *Ebbink et al.* ist, steht die schnelle Progredienz zu *Stadium 3* im Gegensatz dazu: ein Fortschreiten der Veränderungen bis nach infratentoriell wurde erst ab einem Alter von elf Jahren beschrieben (*Ebbink et al. 2018*).

Abschließend kann festgehalten werden, dass eine neurokognitive Beeinträchtigung sowie bildmorphologische Auffälligkeiten in cMRT-Bildern bei IOPD-Patienten keine Seltenheit darstellen (*Ebbink et al. 2016; McIntosh et al. 2018; Chien et al. 2015*). In Übereinstimmung mit den Studien von *Ebbink et al.* und *Chien et al.* fanden wir in nahezu allen MRT Scans Signalanhebungen (*Ebbink et al. 2018; Chien et al. 2015*). Jedoch war die Nachbeobachtungszeit der meisten unserer Patienten zu kurz um langfristige Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Beziehung zwischen MRT-Befunden und Kognition ist zu diesem Zeitpunkt unklar (*Ebbink et al. 2018*). Die MRT-Befunde und die tendenziell unterdurchschnittlichen IQ-Werte von Langzeitüberlebenden verdeutlichen, dass M. Pompe eine ZNS-Komponente aufweist, die bei der Entwicklung zukünftiger Therapien berücksichtigt werden muss.

Hinsichtlich der Lebensqualität wies unsere Kohorte nach elterlicher Einschätzung starke Defizite in den physischen Subskalen auf, welche aber nicht mit Defiziten in den psychischen Subskalen einhergingen. Die psychische Lebensqualität wurde sogar als

überdurchschnittlich gut eingeschätzt. Ein Erklärungsansatz für dieses kontraintuitive Ergebnis könnte die Hypothese unterschiedlicher Erwartungshaltung der Eltern gegenüber ihren gesunden bzw. schwerkranken Kindern sein. Während die körperlichen Dimensionen objektivierbar sind, müssen die psychischen eher subjektiv eingeschätzt werden. *Hagemans et al.* fanden 2004 bei Erwachsenen mit LOPD ebenfalls eine Diskrepanz zwischen den zwei Dimensionen der Lebensqualität. Unsere Ergebnisse bestätigen die Annahme von den Autoren, dass tatsächliche medizinische Befunde und Probleme oft wenig Einfluss auf die subjektiv empfundene psychische Lebensqualität haben (*Hagemans et al.* 2004).

Die humanistische Belastung von IOPD-Patienten ist bisher in keinen anderen Studien beschrieben worden und stellt eine große Lücke im Krankheitsverständnis dar. Gerade für die Patienten selbst dürfte die Bestimmung der Lebensqualität und die Einschätzung der Teilhabe am Alltag ein mindestens genauso großer Informationsgewinn sein, wie die Messerergebnisse körperlicher Funktionen, z.B. Muskelkraft, zurückgelegte Distanz im 6MWT und forcierte Vitalkapazität (*Lachmann und Schoser* 2013).

Als Messinstrument wählten wir den SF-36, da er bereits in einigen Studien mit LOPD-Patienten genutzt wurde (*van der Meijden et al.* 2015; *Hagemans et al.* 2004). Es muss aber davon ausgegangen werden, dass hiermit die Lebensqualität nicht optimal bestimmt werden konnte, da der Fragebogen nicht speziell für Muskelerkrankte ausgelegt ist und beispielsweise der Aufwand der EET nicht berücksichtigt wird. Weiterhin ist die zum Vergleich herangezogene Normpopulation mit 14 - 20 Jahren älter als unsere Kohorte.

In unserer Kohorte konnte keine statistisch relevante Korrelation zwischen dem Startzeitpunkt der EET und dem motorischen oder respiratorischen Outcome gefunden werden. Das frühe Auftreten von Symptomen (< 4.0 Monaten) war tendenziell mit einem schwereren klinischen Verlauf verbunden. Die vier Patienten, welche am spätesten (> 4.0 Monaten) symptomatisch wurden, hatten einen vergleichbar guten Verlauf: dreiviertel lernten Laufen, die Hälfte war zum Studienzeitpunkt gehfähig, keiner musste invasiv beatmet werden und dreiviertel hatten einen IQ \geq 94. Bei zwei der letztgenannten Patienten erfolgten Diagnosestellung und Therapiestart sehr spät (im Alter von 20 und 31 Monaten). Bei diesen beiden Patienten könnte eine atypisch infantile Verlaufsform vorliegen, obwohl ihre Mutationen (Patientin 10: c.(307T>G), (1655T>C); Patient 3: c.(1798C>T)) als „klassisch infantil“ kategorisiert sind. Aus den Zulassungsstudien ging hervor, dass ein früher Therapiebeginn mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert

ist (Kishnani et al. 2007; Kishnani et al. 2009). Diese These galt für den Vergleich klassisch infantiler Patienten. Sie traf auf unsere Kohorte nicht gänzlich zu, was an der heterogenen Ausprägung der Erkrankung unserer Patienten liegen könnte. Zudem waren die Einschlusskriterien unserer Studie nicht so streng wie in der Zulassungsstudie.

Das beste bisher beschriebene Outcome hatte eine taiwanische Kohorte, die im NGS diagnostiziert wurde. Therapiestart war im Alter von wenigen Tagen bis Wochen. Nach einer medianen Behandlungszeit von 63 Monaten (28 - 90 Monaten) waren alle der zehn CRIM-positiven Patienten am Leben, benötigten keine Beatmung und waren gehfähig. Dennoch wurden auch hier trotz niedriger Antikörpertiter (max. 1: 12800) zunehmende proximale Muskelschwäche, Schwerhörigkeit (60%) und Sprachstörungen (100%) beobachtet (Chien et al. 2015). Ein Vergleich der taiwanischen Daten mit Daten aus Ländern ohne NGS zeigt, dass die Ergebnisse in Bezug auf das beatmungsfreie Überleben und die motorischen Funktionen besser sind; jedoch muss ein spezifischer genetischer Hintergrund berücksichtigt werden (Prater et al. 2012; Hahn und Schänzer 2019; Chien et al. 2015). Bislang liegen von der taiwanischen Kohorte keine Langzeitdaten vor, aber es besteht die Hoffnung, dass die vielversprechenden Ergebnisse in Zukunft bei mehr Patienten beobachtet werden können. Ein Therapiestart vor Einsetzen der ersten Symptome, und damit vor der Entwicklung irreversibler Schäden, ist erstrebenswert (Kishnani et al. 2009; Chien et al. 2015). Durch das NGS wird eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglicht. Nachdem das U.S. Discretionary Advisory Committee für Erbkrankheiten bei Neugeborenen und Kindern (DACHDNC) im Jahr 2013 M. Pompe in das empfohlene Screening Panel aufgenommen hatte, folgten immer mehr amerikanische Bundesstaaten, aber auch Taiwan und Japan (Hwu und Chien 2020; Sawada et al. 2020). Die Messung der GAA-Enzymaktivität erfolgt hierbei aus Trockenblut mittels Fluorometrie, Tandem-Massenspektrometrie oder digitaler mikrofluidischer Analyse (Sawada et al. 2020). Das NGS bringt jedoch auch Herausforderungen mit sich, wie die Höhe der Sensitivität und der Spezifität der Tests, und die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt eines Behandlungsbeginnes bei LOPD-Patienten (Hwu und Chien 2020).

Alglucosidase alfa hat IOPD von einer schnell fortschreitenden, im ersten Lebensjahr tödlich verlaufenden Krankheit zu einer chronischen Erkrankung gewandelt. Der derzeitige Standard ist die lebenslange intravenöse Infusion mit der EET. Dennoch bestehen weiterhin eine hohe Morbidität und Mortalität. Daher werden neue

Enzympräparate entwickelt, die sich beispielsweise die erhöhte Bindungsaffinität an Zelloberflächenrezeptoren zunutze machen, um die zelluläre Aufnahme bei niedrigen Enzymkonzentrationen zu verbessern. Beispiele hierfür sind NeoGAA (Avalglucosidase alfa, Sanofi Genzyme) und Cipalglucosidase alfa (AT-GAA, früher bekannt als ATB200/AT2221, Amicus Therapeutics).

In der Mini-COMET-Studie wurden 16 IOPD-Patienten, die auf Alglucosidase alfa unzureichend ansprachen oder deren motorische Funktionen sich zurückbildeten, auf Avalglucosidase alfa umgestellt. Die motorischen Funktionen verbesserten oder stabilisierten sich bei allen zehn Patienten, die Avalglucosidase alfa 40 mg/kg alle zwei Wochen erhielten. Weiterhin konnte eine verringerte Hex4-Ausscheidung im Urin festgestellt werden, was auf eine Reduzierung der Glykogenbelastung schließen lässt. Zusammenfassend ergab die Studie eine vergleichbare bis geringfügig bessere Wirksamkeit von Avalglucosidase alfa 40 mg/kg alle zwei Wochen im Vergleich zu Alglucosidase alfa (Kishnani et al. 2023). In der aktuell laufenden multizentrischen Baby-COMET-Studie werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Avaglucoisidase alfa bei neudiagnostizierten und unbehandelten IOPD-Patienten untersucht (NCT04910776). Der Zulassungsstatus von Avalglucosidase alfa ist derzeit heterogen: das Medikament ist in den USA für die Behandlung von Patienten ab einem Jahr mit LOPD zugelassen, während es in Deutschland und Österreich 2021 für alle Patienten mit Morbus Pompe (IOPD und LOPD) zugelassen wurde (Dhillon 2021).

AT-GAA ist ein Kombinationsprodukt aus einer neuartigen rhGAA (ATB200) und einem pharmakologischen Chaperon in Form eines kleinen Moleküls (AT2221), das zur Stabilisierung der EET verabreicht wird, um die enzymatische Aktivität während der Verabreichung bei neutralem pH-Wert zu erhalten (Do et al. 2019; Xu et al. 2019). ATB200 hat einen wesentlich höheren Mannose-6-Phosphat-Gehalt als Alglucosidase alfa, einschließlich sowohl mono- als auch bis-phosphorylierter Formen, wobei letztere eine noch höhere Affinität für das CI-MPR für die Aufnahme in den Muskel besitzen (Do et al. 2019).

Im Vergleich zu den vielversprechenden präklinischen Daten zeigen beide neuen Enzyme gemischte Ergebnisse in den Phase-3- und Verlängerungsstudien (Schoser und Laforet 2022; Pena et al. 2019; Dhillon 2021). Für letztere Studie liegen noch keine Ergebnisse bei Kindern mit IOPD vor. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass von der Entwicklung der so genannten Enzyme der nächsten Generation hoffentlich eine Steigerung der

Wirksamkeit zu erwarten ist. Dennoch bleiben die inhärenten Herausforderungen und Einschränkungen einer EET bestehen, wie die Notwendigkeit lebenslanger wöchentlicher Infusionen, Entwicklung von Immunreaktionen und die Unfähigkeit des therapeutischen Enzyms, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Gentherapien mit viralen Vektoren sind weitere vielversprechende Forschungsthemen, befinden sich aber noch in einem frühen Stadium der Entwicklung (Hordeaux et al. 2017; Keeler et al. 2019). Bei der Gentherapie wird ein funktionsfähiges Gen zur Ergänzung oder zum Ersatz des mutierten Gens in die Körperzellen gebracht. So kann die nun endogen produzierte GAA natürliche posttranslationale Modifikationen erfahren, die für einen effizienten Transport zum Lysosom erforderlich sind. Rekombinante AAV-Vektoren wurden aufgrund ihres günstigen Sicherheitsprofils, des breiten Tropismus, der langfristigen Expression in nicht-teilenden Zellen, der geringen Immunogenität und der Fähigkeit, Neuronen anzugreifen, für die Behandlung zahlreicher genetischer Erkrankungen entwickelt (Schoser und Laforet 2022).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie eine relevante Morbidität unter IOPD-Patienten die das Schul- bzw. Erwachsenenalter erreicht haben. Es muss jedoch beachtet werden, dass die vorgestellten Daten die ersten Langzeitüberlebenden repräsentieren und der Therapiebeginn vor 2016 (deutschsprachige Kohorte) bzw. 2011 (internationale Registry-Kohorte) war. Das Behandlungsregime hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. Das Ziel dieser Studie soll nicht darin bestehen, die EET mit Alglucosidase alfa zu verunglimpfen, sondern das Langzeitergebnis der ersten IOPD-Generation zu beschreiben. Diese Patienten können als Vergleichsgruppe bei der Analyse der Auswirkungen neuer therapeutischer Strategien dienen. Dank der Erfahrungen mit der Immunmodulation, höheren Enzymdosen und der Entwicklung von „Enzymen der nächsten Generation“ kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse von IOPD-Patienten zukünftig besser sein werden.

5 Klinisches Bild und Prognose bei juvenilem Morbus Pompe

Bisher gibt es wenig klinische Verlaufsdaten von Patienten mit der juvenilen Verlaufsform eines M. Pompe. Ziel dieser Studie war die Erfassung von klinischen Symptomen, den Indikationen zur Diagnostik und der Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bei Patienten mit JOPD.

5.1 Patienten und Methoden

Patientenkollektiv

Für die Patientenrekrutierung wurden auch hier spezialisierte Zentren angefragt. Die Familien wurden entweder telefonisch oder direkt vor Ort über Inhalt und Ziele der Studie informiert. Nach Darstellung des Ablaufs wurde angefragt, ob Bereitschaft zur Teilnahme bestünde. Das schriftliche Einverständnis der Eltern und der einwilligungsfähigen Patienten wurde vor Beginn eingeholt. Einschlusskriterium war eine Diagnosestellung nach dem ersten und vor dem 18. Geburtstag. Als gesichert galt eine Diagnose nach Messung einer deutlich reduzierten GAA-Aktivität in Leukozyten oder Trockenblut in Verbindung mit einer pathogenen Mutation auf beiden Allelen des GAA-Gens.

Untersuchungsablauf

Aus den Krankenakten wurden der Genotyp, erste klinische Symptome, Alter bei Symptombeginn, Gründe für die Einleitung der Diagnostik, Art der Diagnostik sowie Alter und Symptome bei Diagnosestellung und bei der letzten Nachuntersuchung erhoben. Anschließend wurden die Kinder von einem erfahrenen Neuropädiater oder einem Spezialisten für Stoffwechselerkrankungen im Rahmen von Kontrollterminen untersucht. Gemäß der Pompe-Varianten-Datenbank des Erasmus University Medical Centers in Rotterdam (*Pompe variant database of the EMC in Rotterdam, The Netherlands*, [Variant database \(pompevariantdatabase.nl\)](http://pompevariantdatabase.nl)) wurden die Mutationen als sehr schwer, potentiell weniger schwer, weniger schwer, potenziell leicht, vermutlich nicht-pathogen und nicht-pathogen eingeteilt. Die Einteilung beruht hierbei auf dem Molekulargewicht, der Menge und der Restenzymaktivität des exprimierten mutierten

Proteins in transfizierten COS-7 Zellen (Kroos et al. 2008). Nicht gelistete Varianten wurde als unbekannt klassifiziert. Anhand des Alters bei Symptombeginn wurde die Kohorte in vier Gruppen unterteilt: Symptombeginn im ersten Lebensjahr (Säuglingsalter), zwischen dem ersten und siebten Lebensjahr (Kindergartenalter), nach dem siebten Lebensjahr (Schulalter) und Patienten ohne klinische Symptome. Für die Analyse der Genotyp-Phänotyp Korrelation wurde die Häufigkeit des Vorkommens von sehr schweren und potentiell milden Mutationen in den vier Gruppen verglichen.

Statistik

Die statistische Analyse wurde mit SigmaPlot11 durchgeführt. Die Ergebnisse sind als Mediane mit der Spannweite in Klammern gegeben.

5.2 Ergebnisse

An der Studie nahmen 34 Patienten aus acht Zentren teil. Fünfzehn Patienten (44,1%) waren weiblich. Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 3.9 Jahre (1.1 – 17 Jahre) und das bei letzter Kontrolluntersuchung 13.0 Jahre (2.1 – 22.0 Jahre). Erste klinische Symptome traten im Median mit 2.5 Jahren (0.5 – 17.1 Jahren) auf. Nach Alter bei Symptombeginn wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt: Acht Patienten (23,5%) entwickelten erste Symptome vor Vollendung des ersten Lebensjahres (Säuglingsalter), zwölf Patienten (35,3%) zwischen dem ersten und dem siebten Geburtstag (Kindergartenalter) und sechs (17,6%) nach dem siebten Geburtstag (Schulalter). Die übrigen acht Patienten (23,5%) hatten keine Symptome bei Diagnosestellung, welche in einem medianen Alter von 5.9 Jahren (1.5 – 17.0 Jahre) erfolgte, und von diesen blieben vier (11,8%) auch im weiteren Verlauf (mediane Verlaufszeit 2.1 Jahre) symptomfrei.

Gründe für die Einleitung der Diagnostik in allen Altersgruppen waren eine positive Familienanamnese oder motorische Entwicklungsverzögerung bei je drei Patienten (8,8%), Muskelschwäche bei 17 (50,0%) und erhöhte CK-Werte bei acht Patienten (23,5%). Bei Diagnosestellung hatten alle Kinder und Jugendliche erhöhte CK-Werte (im Median 899 U/l, Spannweite 229 – 8.390 U/l; Norm < 200 U/l). Elf Patienten (32,4%) beklagten Muskelschmerzen. Die Kombination von HCM und Gesichtsmuskelschwäche/generalisierter Muskelschwäche wurde nur bei Kindern beobachtet, die vor dem ersten Lebensjahr symptomatisch wurden. In dieser Gruppe hatten drei Kinder (8,8%) eine milde HCM, vier Patienten (11,8%) entwickelten eine schwere Skoliose welche operativ gerichtet werden musste, und drei Kinder (8,8%) benötigten im Verlauf eine Atemunterstützung. In der Gruppe der Kindergartenkinder waren eine Gliedergürtelmuskelschwäche zusammen mit einer Schwäche der Gesichtsmuskulatur häufige Symptome. Seltener Symptome waren verzögertes Gedeihen, chronische Diarrhoe und vermutete Hepatopathie bei je einem Kind (2,9%). Die drei letztgenannten hatten leicht erhöhte CK-Werte (229-314 U/L) und bei genauerer neurologischer Untersuchung fiel auch eine milde proximale Muskelschwäche auf. In der Gruppe der Schulkinder stellten sich sechs Patienten (17,6%) mit einer Gliedergürtelmuskelschwäche vor. Ein achtjähriger Junge mit Symptombeginn nach dem siebten Geburtstag hatte eine starre Wirbelsäule. In der Gruppe der symptomfrei diagnostizierten Patienten wurde bei zwei Kindern (5,9%) die Diagnostik aufgrund einer positiven Familienanamnese und bei

sechs Kindern (17,6%) aufgrund von zufällig aufgefallenen erhöhten CK-Werten eingeleitet.

Bei 17 Patienten (50,0%) wurde die Diagnose durch Bestimmung der GAA-Aktivität in Leukozyten gestellt, bei 14 (41,2%) im Trocken-Blut-Test und bei den übrigen drei (8,8%) durch Next-Generation-Sequencing-Analyse. Bei 27 Patienten (79,4%) wurde mit einer EET begonnen. Startdosis war bei allen die Standarddosis von 20 mg/kg alle zwei Wochen. Bei 24 Kindern (70,6%) erfolgte der Therapiestart direkt nach Diagnosestellung. Der Entscheidung der Therapieinitiation lagen eine deutliche Muskelschwäche zusammen mit erhöhten CK-Werten bei 15 Patienten (44,1%), motorische Entwicklungsverzögerung zusammen mit erhöhten CK-Werten bei fünf Patienten (14,7%) und Muskelschwäche in Kombination mit HCM bei drei Kindern (8,8%) zugrunde. Bei einem 17-Jährigen Patienten (2,9%) wurde die EET bei erhöhten CK-Werten ohne weitere klinische Symptome begonnen. Bei den übrigen sieben Patienten (20,6%: drei Kinder mit isolierter CK-Erhöhung, ein Patient mit Therapieablehnung durch die Eltern und drei albanische Geschwister, die in ihr Heimatland zurückkehrten) wurde bislang nicht mit der EET begonnen. Der CRIM-Status wurde in der Gruppe der symptomatischen Säuglinge bestimmt und war bei sieben von acht Kindern (87,5%) positiv, während er beim achten Patienten mit einer homozygoten intronischen Spleißstellenvariante unbekannt blieb. Kein Patient erhielt eine Immunmodulation. Alle Patienten waren bei Abschluss der Datenerhebung am Leben. Alle Kinder lernten das freie Sitzen und 28 (82,4%) lernten Laufen. Fünf der gehfähigen Patienten (17,9%) verloren diese Fähigkeit wieder. Fünf Kinder (14,7%) benötigten eine Atemunterstützung. Insgesamt verschlechterte sich der Zustand von 14 Patienten (41,2%), darunter zehn Kinder (29,4%) die mit der EET behandelt wurden.

Es wurden 32 verschiedene GAA-Mutationen entdeckt, fünf Mutationen waren bisher nicht beschrieben, siehe **Tabelle 11**. Siebenundzwanzig Patienten (79,5%) trugen die als „mild“ klassifizierte Mutation c.32-13T>G auf einem Allel. Insgesamt wurde bei 29 Patienten (85,3%) eine als „potentiell mild“ eingestufte Mutation auf einem Allel gefunden. Diese war bei 14 Kindern kombiniert mit einer „sehr schweren“, bei sechs kombiniert mit einer „weniger schweren“ oder „potentiell weniger schweren“ Variante und bei zwei mit einer weiteren „potentiell milden“ Mutation. Der Zusammenhang zwischen vermuteter Schwere/ Ausprägung der Mutation und Alter bei Symptombeginn bzw. Vorhandensein von Symptomen ist in **Tabelle 12** dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 11: Genetische Varianten von 34 deutschen Patienten mit juvenilem M. Pompe

Patient	Maternale Mutation DNA Level	Maternale Mutation Protein Level	Typ	Effekt*	Paternale Mutation DNA Level	Paternale Mutation Protein Level	Typ	Effekt*
1	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1051delG	p.Val351Cysfs*41	Frame shift	Sehr schwer
2	c.2799ins466bp		Splice site variant	Unbekannt	c.2799ins466bp		Splice site variant	Unbekannt
3	c.307T > G	p.Cys103Gly	Missense	Potentiell weniger schwer	c.982del	Ser329Alafs*63	Frame shift	Unbekannt
4	c.1933G > A	p.Asp645Asn	Missense	Potentiell weniger schwer	c.2702T > A	p.Leu901Gln	Missense	Potentiell weniger schwer
5	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1548G > A	p.Trp516	Nonsense	Sehr schwer
6	c.1447G > A	p.Gly483Arg	Missense	Weniger schwer	c.1754G > A	p.Arg585Lys	Splice site variant	Mild
7	c.1655T > C	p.Leu552Pro	Missense	Potentiell weniger schwer	c.1655T > C	p.Leu552Pro	Missense	Potentiell weniger schwer
8	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.143delC		Deletion	Sehr schwer

Ergebnisse

9	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.2214G > A	p.Trp738*	Nonsense	Sehr schwer
10	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.2481 p 102_2646 p 31del	p.Gly828_Asn882del	Deletion	Sehr schwer
11	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1143delC	p.Ala382Leufs*10	Frame shift	Sehr schwer
12	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1561G > A	p.Glu521Lys	Missense	Potentiell weniger schwer
13	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1396G > T	p.Val466Phe	Missense	Potentiell weniger schwer
14	c.1370C > T	p.Pro457Leu	Missense	Potentiell mild	c.1128_1129delinsC	p.Trp376Cysfs*16	Frame shift	Sehr schwer
15	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.2481 p 102_2646 p 31del	p.Gly828_Asn882del	Deletion	Sehr schwer
16	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.525delT	p.Glu176Argfs*45	Frame shift	Sehr schwer
17	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1051delG	p.Val351Cysfs*41	Frame shift	Sehr schwer
18	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.701C > A	p.Thr234Lys	Missense	Potentiell weniger schwer

Ergebnisse

19	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.2479C > T	p.Gly827*	Nonsense	Unbekannt
20	c.670C > T	p.Arg224Trp	Missense	Weniger schwer	c.1748C > T	p.Ser583Phe	Missense	Potentiell weniger schwer
21	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1817A > G	p.His606Arg	Missense	Unbekannt
22	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1817A > G	p.His606Arg	Missense	Unbekannt
23	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1822C > T	p.Arg608*	Nonsense	Sehr schwer
24	c.1655T > C	p.Leu552Pro	Splice site variant	Potentiell weniger schwer	c.1979 G > A	p.Arg660His	Missense	Potentiell weniger schwer
25	C-32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.258dupC	p.Asn87Glnfs*9	Frame shift	Sehr schwer
26	c.32-13 T > G		Splice site variant	Mild	c.525delT	p.Glu176Argfs*45	Frame shift	Sehr schwer
27	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.2746G > T	p.Val916Phe	Missense	Potentiell weniger schwer
28	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.510C > T			None

Ergebnisse

29	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1817A > G	c.1817A > G	Missense	Unbekannt
30	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.364A > G	p.Met122Val	Missense	Potentiell weniger schwer
31	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1548G > A	p.Trp516*	Nonsense	Sehr schwer
32	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild
33	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1572C > A	p.Asn52Lys	Missense	Unbekannt
34	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentiell mild	c.1572C > A	p.Asn52Lys	Missense	Unbekannt

* Effekte auf die Proteinfunktion laut *Pompe disease variant database of the erasmus MC, Rotterdam* (<http://www.pompevariantdatabase.nl>).

Patienten 1 – 8: erste Symptome im ersten Lebensjahr, Patienten 9 – 20: erste Symptome im Alter von 1 - 7 Jahren, Patienten 21 – 26: erste Symptome nach dem 7. Geburtstag. Patienten 27 – 34: keine klinischen Symptome bei Diagnosestellung

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Alter bei Symptombeginn und Schwere der Mutation

	Alter bei Symptombeginn/ symptomfrei bei Diagnosestellung			
	<1 Jahr (Säuglingsalter) <i>n</i> = 8	1–7 Jahre (Kindergartenalter) <i>n</i> = 12	7–18 Jahre (Schulalter) <i>n</i> = 6	symptomfrei <i>n</i> = 8
Sehr schwer	3 (37,5%)	7 (58,3%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)
Potentiell mild	3 (37,5%)	11 (91,7%)	4 (66,7%)	8 (100,0%)

5.3 Diskussion

In dieser Studie wurden retrospektiv Phänotyp und Genotyp von 34 deutschsprachigen Pompe Patienten analysiert, die nach ihrem ersten und vor ihrem 18. Geburtstag diagnostiziert wurden. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen, dass die klinische Symptomatik bei juvenilem M. Pompe sehr vielfältig ist und von asymptomatischen Patienten mit zufällig aufgefallener CK-Erhöhung über Kleinkinder mit motorischer Entwicklungsverzögerung bis hin zu Jugendlichen mit deutlichen Zeichen einer Gliedergürtelmuskelschwäche reicht (van Capelle et al. 2016; van der Meijden et al. 2018; Zapata-Aldana et al. 2019). Dieses breite Spektrum macht verallgemeinernde Aussagen oder eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs sehr schwierig.

Erste Symptome waren bei der Hälfte unserer Patienten Muskelschmerzen oder eine proximal betonte Muskelschwäche, im Säuglings- und Kindergartenalter teilweise zusammen mit einer Schwäche der Gesichtsmuskulatur. Diese Symptome konnten auch in anderen Studien beobachtet werden (van Capelle et al. 2016; van der Meijden et al. 2018). In unserer Kohorte wiesen alle Patienten erhöhte CK-Werte auf. Dieses Erkenntnis steht in sehr gutem Einklang mit den Studienergebnissen von *van Capelle et al.* und *van der Meijden et al.*, woraus sich schließen lässt, dass die Diagnose eines M. Pompe im Kindes- und Jugendalter bei normalen CK-Werten unwahrscheinlich ist (van der Meijden et al. 2018; van Capelle et al. 2016). Unspezifische erste Symptome wie chronische Diarrhoe, gestörtes Gedeihen und eine steife Wirbelsäule verdeutlichen, dass das Spektrum der Differentialdiagnosen von JOPD sehr groß und nicht nur auf neuromuskuläre Erkrankungen beschränkt ist. Obwohl die Progredienz der Erkrankung wesentlich weniger rasch als bei der infantilen Form ist, kann es langfristig auch zum Verlust der Gehfähigkeit und zur Notwendigkeit einer Atemunterstützung kommen.

Mit knapp einem Viertel entwickelte ein großer Teil unserer Patienten Symptome während der ersten zwölf Lebensmonate, während weniger als ein Fünftel im Schulalter symptomatisch wurden. Diese Beobachtungen sind kongruent zu den Ergebnissen von *van Capelle et al.* von einer Kohorte aus 31 juvenilen Pompe Patienten (van Capelle et al. 2016) und spiegeln wider, dass eine Erstdiagnose mit JOPD vergleichsweise seltener bei Schulkindern und Jugendlichen ist. Interessanterweise war fast ein Viertel unserer Patienten asymptomatisch bei Diagnosestellung, ein relativ hoher Anteil der mit knapp einem Drittel auch in der Studie von *van Capelle et al.* (van Capelle et al. 2016)

beobachtet wurde und auf eine umfassende Diagnostik bei zufällig festgestellter CK-Wert Erhöhung schließen lässt. Heutzutage ist die Bestimmung der Enzymaktivität in Trockenblut mittels Fluorometrie oder Tandem-Massenspektrometrie eine einfache und preiswerte Methode, mit der unter anderem 15 lysosomale Speicherkrankheiten diagnostiziert werden können (Hong et al. 2020). Die Messung der GAA-Aktivität in Trockenblut wird häufig genutzt um M. Pompe als behandelbare neuromuskuläre Erkrankung auszuschließen (Hahn et al. 2020). Ünver et al. screenen 2016 im Rahmen einer multizentrischen Studie in der Türkei 72 Kinder mit Gliedergürtelmuskelschwäche oder unspezifischer CK-Erhöhung mittels Enzymmessung aus Trockenblut auf einen M. Pompe. Die Diagnose eines JOPD konnte bei drei Patienten (4,2%) gestellt werden (Ünver et al. 2016). In einer ähnlichen Studie von Lukacs et al. konnte ein Late-Onset M. Pompe bei 2,4% von 3076 Erwachsenen diagnostiziert werden (Lukacs et al. 2016). Das Next-Generation-Sequencing ist eine weitere diagnostische Methode, mit der eine große Anzahl an Genen untersucht werden kann. In einer Studie von Savarese et al. konnte mittels Next-Generation-Sequencing bei 3,47% von 275 erwachsenen Patienten mit einer proximalen Muskelschwäche und/oder erhöhten CK-Werten die Diagnose eines Late-Onset M. Pompe gestellt werden (Savarese et al. 2018). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der M. Pompe eine relevante Differenzialdiagnose bei der Abklärung von erhöhten CK-Werten und proximaler Muskelschwäche in allen Altersgruppen darstellt.

Während für Erwachsene die Kriterien für einen Therapiestart definiert sind (van der Ploeg et al. 2017), fehlen solche Empfehlungen für Patienten mit JOPD bislang. Ein Therapiebeginn bei symptomatischen Patienten, zum Beispiel mit Skelettmuskelschwäche oder Beeinträchtigung der Atemmuskulatur, scheint gerechtfertigt (Hahn et al. 2020). Eine isolierte Erhöhung des CK-Werts hingegen gilt nicht automatisch als Indikation für die EET (van der Ploeg et al. 2017). Prinzipiell könnten auch die zugrundeliegenden Mutationen bei der Entscheidung eines Therapiestarts berücksichtigt werden. Es wird davon ausgegangen, dass das Alter bei Diagnosestellung die Schwere des Krankheitsverlaufes widerspiegelt und mit der Restaktivität der sauren α -Glukosidase korreliert, welche wiederum vom genetischen Defekt abhängig ist (van der Ploeg und Reuser 2008). Demnach würde eine Diagnosestellung in den ersten Lebensjahren für einen baldigen Therapiestart sprechen. Gegen diese Vorgehensweise spräche aber, dass bei einigen Patienten die Diagnose in einem präklinischen Stadium, beispielsweise anhand zufällig aufgefallener CK-Wert

Erhöhung, gestellt wird. Möglich wäre auch, dass spezifische Beschwerden, die Krankheitssymptome repräsentieren, z.B. Muskelschmerzen, lange nicht mit einem M. Pompe in Zusammenhang gebracht werden, und sich so die Diagnosestellung deutlich verzögert. Zusätzlich können genetische und epigenetische Faktoren, ebenso wie Umwelteinflüsse, die Manifestation der Krankheit und den Zeitpunkt der Diagnosestellung beeinflussen (Bergsma et al. 2019; Kroos et al. 2007; Wens et al. 2013).

Weiterhin ist unklar, ob die empfohlene Standarddosis mit 20 mg/kg alle zwei Wochen die richtige Dosierung für alle Patienten ist. Eine aktuelle Studie des europäischen Pompe Konsortiums konnte ein signifikant verlängertes Überleben bei IOPD-Patienten feststellen, welche mit der Hochdosis von 40 mg/kg/Woche behandelt wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen rieten die Autoren dazu, die aktuellen Dosisempfehlungen zu überarbeiten (Ditters et al. 2022). Einige unserer Patienten hatten gravierende Probleme und einen progressiven Krankheitsverlauf, sodass sich die Frage stellt, ob eine Hochdosistherapie auch für eine Subgruppe an JOPD-Patienten sinnvoll wäre.

In unserer Studie traten als „sehr schwer“ eingestufte Mutationen in allen drei Altersgruppen etwa gleichhäufig auf. Obwohl keiner der präklinisch diagnostizierten Patienten eine als „sehr schwer“ eingestufte Mutation trug, lässt das Vorliegen von nur einer „sehr schweren“ Mutation nicht per se auf einen frühen Symptombeginn oder einen schweren Krankheitsverlauf schließen. Ähnlich wie bei Patienten mit einem Adult-Onset M. Pompe, und im Gegensatz zu Patienten mit IOPD (Kroos et al. 2007), trugen fünf Sechstel unserer Patienten eine „milde“ Mutation auf mindestens einem Allel, und bei ca. vier Fünfteln war dies die intronische c.32-13T>C Mutation. Diese häufig vorkommende genetische Variante resultiert in einer Restenzymaktivität, die wahrscheinlich die Manifestation eines IOPD verhindert (Niño et al. 2019), und bekanntlich zu einem breiten Spektrum des klinischen Phänotyps führt (Wens et al. 2013; Niño et al. 2019; Dardis et al. 2014). Rückschlüsse vom Genotyp auf den Phänotyp zu ziehen erwies sich in unserer Studie als erschwert, da fünf Mutationen gefunden wurden, welche bisher nicht biochemisch charakterisiert wurden. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen von *van Capelle et al.* und von *Reuser et al.*, die Genotyp und Phänotyp von mehr als 1.000 Registry Patienten analysiert haben (Reuser et al. 2019; van Capelle et al. 2016).

Unsere Studie weist einige methodische Einschränkungen auf. Obwohl sie die größte bisher untersuchte Kohorte von JOPD-Patienten umfasst, ist die Zahl der Patienten immer

noch gering. Darüber hinaus handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der Daten aus verschiedenen medizinischen Zentren gesammelt wurden. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres gestellt wurde. Eine Analyse der Daten aus dem Pompe Registry ergab, dass die mediane Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung bei Patienten im Jugendalter (>12.0 Jahre) 12.6 Jahre betrug (Kishnani et al. 2013). Daher muss davon ausgegangen werden, dass eine erhebliche Anzahl an Patienten mit Symptombeginn in der Adoleszenz durch unseren Ansatz übersehen wurde.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass die Ermittlung des Genotyps hilfreich ist für die Unterscheidung zwischen JOPD und IOPD, aber auch, dass die Gesamtkorrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bei JOPD gering ist und kaum eine Vorhersage des Schweregrads der Erkrankung erlaubt. Die Entscheidung über den Therapiestart bei Patienten ohne klinische Symptome sollte individuell und unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte getroffen werden. Hierzu zählen Alter bei Symptombeginn, Krankheitsverlauf bei Geschwistern (falls vorhanden), Höhe des CK-Werts, andere paraklinische Parameter (z. B. Muskelbiopsie und MRT) und genetische Befunde.

6 Heimtherapie als Behandlungsoption bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe

Die Verlagerung der Enzymgaben in das häusliche Umfeld der Patienten stellt eine Alternative zu den wöchentlichen bzw. zweiwöchentlichen Krankenhausbesuchen dar. Dieses Therapieangebot ist aktuell jedoch begrenzt und häufig mit Skepsis behaftet. Ziel unserer Studie war es herauszufinden, wo und durch wen Kinder und Jugendliche mit M. Pompe infundiert werden und wie ihre Zufriedenheit und Lebensqualität unter dieser Therapie sind.

6.1 Patienten und Methoden

Patientenkollektiv

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 277/20).

Um Teilnehmer für die Fragebogenstudie zur Evaluation der Infusionsorte zu finden wurde ein Aufruf über die Selbsthilfegruppe „Pompe Deutschland e.V.“ verbreitet. Zusätzlich wurden die in der Uniklinik Gießen betreuten Familien kontaktiert. Die Familien wurden entweder telefonisch oder direkt vor Ort über Inhalt und Ziele der Studie informiert. Nach Darstellung des Ablaufs wurde angefragt, ob Bereitschaft zur Teilnahme bestünde. Das schriftliche Einverständnis der Eltern und der einwilligungsfähigen Patienten wurde vor Beginn eingeholt. Als Einschlusskriterien wurden eine genetisch und enzymatisch gesicherte Diagnose sowie ein Alter von null bis 17 Jahren zum Studienzeitpunkt festgelegt. Die Erhebung der Daten erfolgte von März 2021 bis Februar 2022.

Untersuchungsablauf

Die zeitliche Dauer für die Teilnahme an der Heimtherapie-Studie wurde auf zwei Stunden geschätzt und umfasste das Bearbeiten von zwei Fragebögen. Hierbei handelte es sich um einen selbstkonzipierten Fragebogen zur Erhebung krankheits- und infusionstherapiebezogener Daten sowie um den SF-36 als Fremdbeurteilungsbogen

durch die Eltern zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Diese wurden den Familien postalisch zugesandt.

Zur Datenerhebung für die Heimtherapie-Studie wurde der selbstkonzipierte Fragebogen *Heimtherapie als Behandlungsoption bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe* verwendet, siehe **Anlage 2**. Dieser ist gegliedert in die vier Bereiche „Allgemeines“, „Infusionstherapie im Krankenhaus“, „Infusionstherapie bei einem niedergelassenen Arzt“ und „Infusionstherapie zu Hause“. Neben dem Gesundheitszustand wurden die Anzahl durchgeführter Infusionen, die Anzahl ausgefallener Infusionen, Gründe für die Ausfälle sowie Anreise und Wartezeit abgefragt. Weiterhin wurde nach dem Auftreten von IAR gefragt, der Ausprägung und dem Schweregrad der Reaktionen (Liste mit möglichen Ausprägungen, siehe Anhang des Fragebogens), ob ein Weiterführen der Infusion möglich war und ob ein Notarzt verständigt werden musste. Die Einteilung des Schweregrades orientierte sich an der in der S2-Leitlinie „Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“ (Ring et al. 2014). Bei Auswertung der Fragebögen erfolgte ein Abgleich der Antworten mit den Infusionsprotokollen der Infusionsfachdienste. Zudem wurden die Gründe für den Ortswechsel vom Krankenhaus in das häusliche Umfeld erfragt. Die Zufriedenheit mit der Infusionstherapie an den unterschiedlichen Orten wurde mit Hilfe einer fünfstufigen Likert-Skala (Antwortmöglichkeiten „sehr unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“) erhoben. Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde auch hier der SF-36 als Fremdbeurteilungsbogen in der „Standardversion“ (Zeitbezug der letzten vier Wochen) verwendet.

Statistik

Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte die Analyse der Daten im deskriptiven und explorativen Sinn. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Da viele Variablen nicht normal verteilt waren, wurden alle kontinuierlichen Variablen als Medianwerte mit der Spannweite in Klammern angegeben. Kategorische Daten wurden als Prozentsätze dargestellt.

6.2 Ergebnisse

An der Studie nahmen 20 Patienten teil: 14 IOPD-Patienten (70,0%) und sechs JOPD-Patienten (30,0%). Sieben Kinder und Jugendliche (35,0%) waren weiblich. Sechzehn Patienten (80,0%) wurden in Gießen betreut und je ein Patient (5,0%) in Münster, München und Mainz. Das mediane Alter bei Teilnahme an der Heimtherapiestudie betrug 7.1 Jahre (2.8 - 17.1 Jahre). Die Therapie wurde bei allen Kindern im Krankenhaus begonnen. Das mediane Alter bei Therapiestart waren 7.0 Monate (2.0 Monate - 9.3 Jahre). Insgesamt wurden 18 Kinder und Jugendliche (90,0%) zwischen Oktober 2014 und Februar 2020 auf eine Heiminfusionstherapie umgestellt. Sechs Patienten (30,0%) wechselten zunächst in einem medianen Alter von 11.0 Monaten (10.0 Monate – 5.1 Jahre) nach einer medianen Behandlungszeit von 6.5 Monaten (3.0 – 29.0 Monaten) in ein näher gelegenes Krankenhaus. Alle sechs Patienten wechselten anschließend in einem medianen Alter von 1.4 Jahren (1.1 – 16 Jahren), nach einer medianen Behandlungsdauer von 4.0 Monaten (1.0 Monat – 15.0 Jahren) im nähergelegenen Krankenhaus, weiter in die Heimtherapie. Zwölf Patienten (60,0%) wechselten in einem medianen Alter von 4.0 Jahren (2.0 - 9.6 Jahren) nach einer medianen Behandlungsdauer von 23.0 Monaten (3.0 Monaten – 5.5 Jahren) direkt in die Heimtherapie. Zwei Familien (10,0%) wechselten nicht in die Heimtherapie: ein Patient erhielt im Rahmen einer Studie Ciplalglucosidase alfa und durfte laut Studienprotokoll keine Heimtherapie erhalten. Dem anderen Patienten wurde vom behandelnden Arzt keine Heimtherapie angeboten (Betreuung in München). Fünfzehn Familien (83,3%) gaben als Beweggrund an, dass das Kind sich zu Hause wohler fühle, siehe **Abbildung 12**.

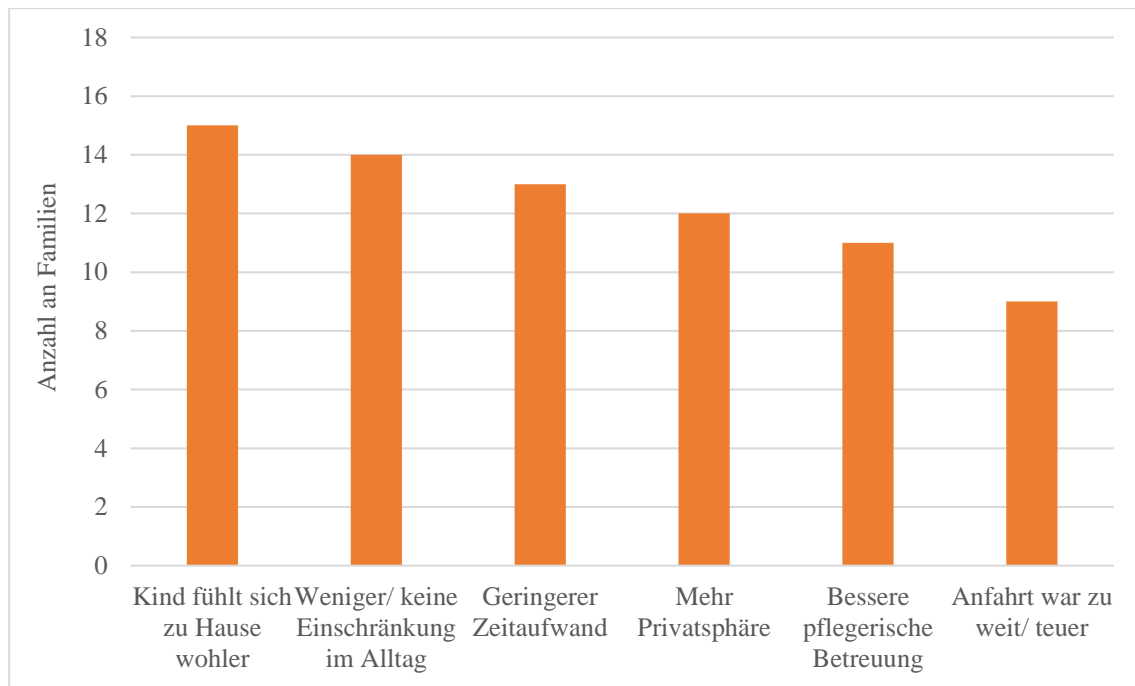


Abbildung 12: Beweggründe für einen Wechsel in die Heimtherapie

n = 18

Dreizehn Kinder (65,0%) konnten zum Studienzeitpunkt Laufen und 17 (85,0%) ohne Unterstützung sitzen. Drei Patienten (15,0%) mussten beatmet werden: zwei Kinder (10,0%) waren tracheostomiert und ein Patient (5,0%) wurde nicht-invasiv während der Nacht beatmet. Fünf Kinder (25,0%) hatten eine PEG und 16 (80,0%) einen Port.

Neunzehn Patienten (95,0%) erhielten Alglucosidase alfa und ein Kind (5,0%) Cipalglucosidase alfa. Fünf Patienten (25,0%) wurden mit der Standarddosis (20 mg/kg alle zwei Wochen) infundiert. Acht Patienten (40,0%) erhielten eine Zwischendosis: fünf Patienten (25,0%) wurden mit 20 mg/kg/Woche infundiert, zwei Patienten (10,0%) mit 30 mg/kg/Woche und ein Patient (5,0%) mit 40 mg/kg alle zwei Wochen. Sieben Kinder (35,0%) erhielten die Hochdosis (40 mg/kg/Woche).

Insgesamt wurden 2609 Infusionen im Krankenhaus durchgeführt und 65 Infusionen (2,4%) fielen aus. Die häufigsten Gründe für Ausfälle waren Fieber und Infekte, seltener organisatorische Probleme im Krankenhaus, Urlaub, organisatorische Probleme beim Transport oder organisatorische Probleme in der Familie. Die mediane Wartezeit von der Ankunft im Krankenhaus bis zum tatsächlichen Start der Infusion betrug eine Stunde und 45 Minuten (0,5 – 6,0 Stunden). Die Dauer der Infusion selbst betrug im Median 5,5 Stunden (4,0 - 12,5 Stunden). Für die Anreise wurde eine mediane Fahrtzeit von 1,25

Stunden (0,5 - 2,5 Stunden) für eine mediane Strecke von 77,5 km (5,0 - 210 km) zurückgelegt. Zwei Familien (10,0%) reisten mit der Bahn an, die übrigen mit dem privaten PKW. Bei fünf Patienten (25,0%) traten IAR auf. Insgesamt kam es bei 77 Infusionen (3,0%) zu IAR: 45 IAR (58,0%) wurden als Grad I eingestuft, 28 IAR (36,0%) als Grad II und 4 IAR (6,0%) als Grad III. Das Weiterführen der Infusion war in 36 Fällen (46,8%) ohne Unterbrechung oder Medikamentengabe möglich. Bei den übrigen Reaktionen waren eine kurze Unterbrechung, eine weitere Medikamentengabe oder ein Abbruch der Infusion mit Weiterführen an einem anderen Tag erforderlich. Symptome der IAR waren Hautausschlag, Blässe, Unruhe, Blutdruckabfall, Schwellung im Gesicht und Halsbereich, Fieber, Kurzatmigkeit, Hitzegefühl und Erbrechen.

In Heimtherapie wurden insgesamt 2010 Infusionen durchgeführt und 58 (2,8%) Infusionen fielen aus. Gründe für die Ausfälle waren Fieber, Infekte, Impfung oder Urlaub. Die Dauer der Infusionen betrug im Median fünf Stunden (4,0 – 9,0 Stunden). Bei fünf Patienten (25,0%) traten IAR auf. Insgesamt kam es bei 35 Infusionen zu IAR (1,7%): 32 IAR (91,4%) wurden als Grad I eingestuft, eine IAR (2,9%) als Grad II und zwei IAR (5,7%) als Grad III. Die Reaktionen umfassten Hautausschlag, Blässe, Blutdruckabfall, Schwindel, hohen Puls und eine verminderte Sauerstoffsättigung. Bei 26 IAR (74,3%) war ein Weiterführen der Infusion ohne Unterbrechung möglich. In den übrigen Fällen waren eine kurze Unterbrechung, eine weitere Medikamentengabe oder ein Abbruch der Infusion mit Weiterführen an einem anderen Tag erforderlich. In keinem Fall war ein notärztliches Eingreifen notwendig.

Tabelle 13: Vergleich der Infusionstherapie im Krankenhaus und zu Hause

	Infusionstherapie im Krankenhaus	Infusionstherapie zu Hause
Durchgeführte Infusionen	2609	2010
Ausgefallene Infusionen	65 (2,4%)	58 (2,8%)
Gründe für Ausfälle	Fieber, Infekt, Organisatorische Probleme im KH oder in der Familie, Urlaub	Fieber, Infekt, Urlaub, Impfung

Ergebnisse

Wartezeit	30 min – 6h (median 1h 45min)	-
Strecke Anreise	5 – 210 km (median 78km)	-
Patienten mit IAR	5	5
IAR	Gesamt: 77 (3,0%) Grad I: 45 (58,0%) Grad II: 28 (36,0%) Grad III: 4 (6%)	Gesamt: 35 (1,7%) Grad I: 32 (91,4%) Grad II: 1 (2,9%) Grad III: 2 (5,7%)

KH = Krankenhaus, IAR = infusionsassoziierte allergische Reaktion

Insgesamt wurden drei verschiedene Infusionsfachbetriebe für die Durchführung der Heimtherapie genannt: 15 Patienten (83,3%) wurden von „infusion@home“ betreut, zwei Kinder (11,1%) von „MHS medical“ und ein Patient von „healthcare Deutschland“. Fünfzehn Familien (83,3%) waren mit der Heimtherapie *sehr zufrieden* und drei Familien (16,7%) *zufrieden*. Mit der Infusionstherapie im Krankenhaus war eine Familie (5,0%) *sehr zufrieden*, neun Familien (45,0%) waren *zufrieden*, vier Familien (20,0%) gaben die Gesamtzufriedenheit als *neutral* an und sechs Familien (30,0%) waren *unzufrieden*, siehe **Abbildung 13**.

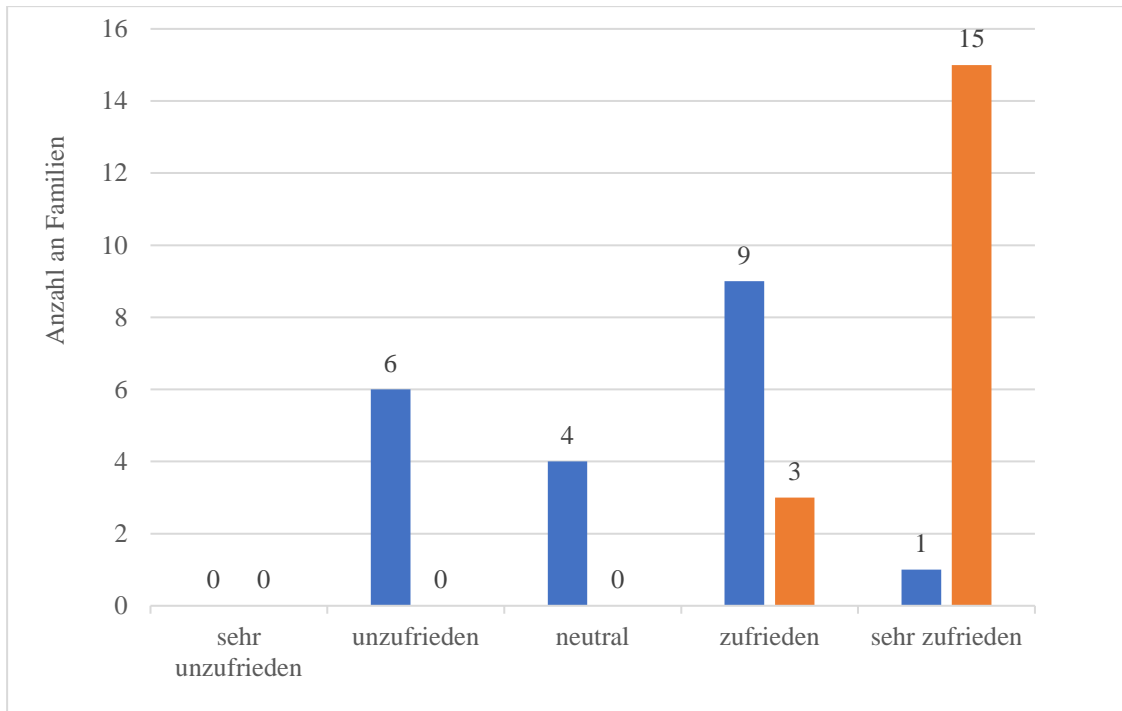


Abbildung 13: Gesamtzufriedenheit mit der Infusionstherapie im Ortsvergleich

Blaue Balken: Gesamtzufriedenheit mit der Therapie im Krankenhaus, n = 20. Orangene Balken: Gesamtzufriedenheit mit der Heimtherapie, n = 18

Fünfzehn Eltern von Patienten in Heimtherapie hatten einen SF-36 Fragebogen ausgefüllt. Insgesamt wurde die physische Lebensqualität als leicht reduziert eingeschätzt, während die psychische Lebensqualität als nicht beeinträchtigt beurteilt wurde. Die Analyse der Summenskala KSK (Körperliche Gesundheit) ergab für sechs Patienten (40,0%) Werte die unterhalb des Mittelwertes des Normkollektivs lagen: zwei Patienten (13,3%) lagen eine Standardabweichung, drei Patienten (20,0%) zwei Standardabweichungen und ein Patient (6,7%) drei Standardabweichungen unterhalb des Normkollektivs. Die Auswertung der Summenskala PSK (Psychische Gesundheit) ergab für elf Patienten (73,3%) Werte im Normbereich, während ein Patient (6,7%) eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes und drei Patienten (20,0%) eine Standardabweichung über dem Mittelwert des Normkollektivs lagen.

Tabelle 14: Auswertung des SF-36

Subskalen:	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
KÖFU	40,4	47,5	0	100
KÖRÖ	60	75	0	100
SCHM	87	100	41	100
AGES	55	67	5	100
VITA	57,7	55	35	85
SOFU	64,2	75	0	100
EMRO	92,3	100	66,7	100
PSYC	81,1	80	56	100
Summenskalen:				
KSK	40,3	44,1	13,1	58,3
PSK	51,5	53,7	32,3	67,8

n = 15, KÖFU = Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRÖ = Körperliche Rollenfunktion, SCHM = Körperliche Schmerzen, AGES = Allgemeine Gesundheitswahrnehmung VITA = Vitalität, SOFU = Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO = Emotionale Rollenfunktion, PSYC = Psychisches Wohlbefinden, KSK = Summenskala Körperliche Gesundheit, PSK = Summenskala Psychische Gesundheit

Bei Darstellung der Lebensqualität - der sich in Heimtherapie befindlichen Kinder und Jugendlichen - als Differenz zur deutschen Norm war die größte Abweichung mit -45,6 Punkten in der Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ zu sehen, siehe **Abbildung 14**. Diese beschreibt das Ausmaß, in welchem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Gehen, Treppen steigen, Bücken und das Ausführen von mittelschweren oder anstrengenden Tätigkeiten beeinträchtigt. Die größte positive Differenz zeichnete sich in der Subskala „Psychisches Wohlbefinden“ ab. Diese Subskala beschreibt die allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle sowie allgemein positive Gestimmtheit.

Alle Familien gaben an, dass sich ihre Lebensqualität unter der Heimtherapie deutlich gebessert habe, und, dass sie die Heimtherapie weiterempfehlen würden.

Ergebnisse

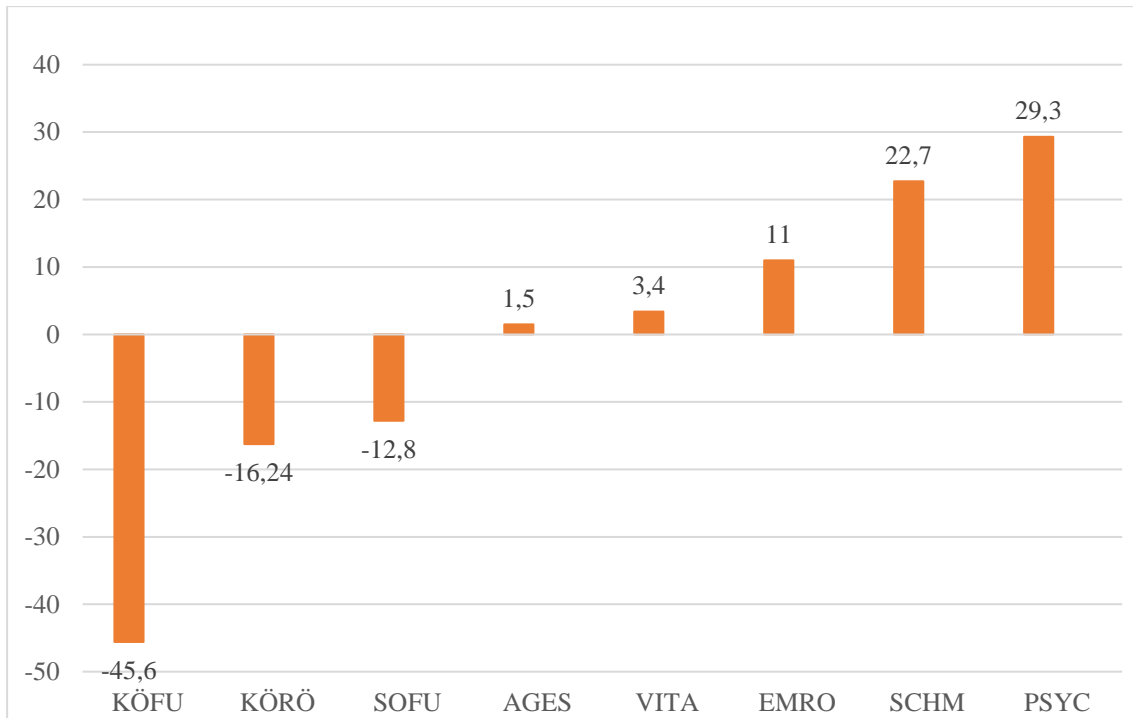


Abbildung 14: Mediane Lebensqualität in Heimtherapie dargestellt als Differenz zum Mittelwert der deutschen Norm

n = 15, KÖFU = Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRÖ = Körperliche Rollenfunktion, SCHM = Körperliche Schmerzen, AGES = Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA = Vitalität, SOFU = Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO = Emotionale Rollenfunktion, PSYC = Psychisches Wohlbefinden

6.3 Diskussion

Wir haben herausgefunden, dass ein erheblicher Anteil von den Kindern und Jugendlichen mit M. Pompe im häuslichen Umfeld infundiert wird und dass die Heimtherapie eine sichere Alternative zur Infusionsbehandlung im Krankenhaus darstellt: IAR traten seltener auf und waren in über 90% der Fälle milden Ausmaßes. Ein notärztliches Eingreifen war in keinem Fall erforderlich. Die Zufriedenheit mit der Heimtherapie war beim Großteil der Familien sehr hoch.

Der Anteil ausgefallener Infusionen blieb auf einem ähnlich niedrigen Level (2,4% im Krankenhaus versus 2,8% in Heimtherapie). An beiden Orten waren Fieber und Infekte die Hauptgründe für den Infusionsausfall. Hauptrisiko der Heimtherapie ist das Auftreten von lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen. In unserer Kohorte traten IAR in häuslicher Umgebung seltener auf als im Krankenhaus (3,0% versus 1,7%) und waren in über 90% milden Ausmaßes. Es wurden keine Ereignisse beobachtet die lebensbedrohlich waren oder eine Krankenhauseinweisung erforderten. Im Gegenteil gab die Hälfte der Familien an, bei der Heimtherapie ein besseres Gefühl der Sicherheit zu haben.

Beispiele aus anderen Ländern bestätigen, dass die Heimtherapie bei Kindern und Erwachsenen mit Mukopolysaccharidose (MPS) Typ I, II und VI sowie für Patienten mit M. Fabry, M. Gaucher und M. Pompe eine sichere und praktikable Methode ist (Hughes et al. 2007; Das et al. 2017; Ditters et al. 2023a). In sehr guter Übereinstimmung mit unseren Erkenntnissen stehen die Ergebnisse einer niederländischen Studie zum Sicherheitsprofil der Heimtherapie bei adulten Patienten mit M. Pompe: 13.419 Infusionen wurden in häuslicher Umgebung durchgeführt, wobei es in 113 Fällen (0,8%) zu IAR kam. Der Großteil (92,0%) waren milden Ausmaßes und in nur einem Fall war ein notärztliches Eingreifen erforderlich (Ditters et al. 2023b).

Ebenfalls im Konsens mit unserer Studie stehen die Ergebnisse von *Burton et al.* von 2010: unter den 92 MPS II Patienten, die nach einer medianen Therapiedauer von 11.8 Monaten im Krankenhaus in einem medianen Alter von 9.4 Jahren (3.9 - 21.3 Jahren) in die Heimtherapie wechselten, kam es nur bei zwei Patienten (2,2%) zum Auftreten von insgesamt fünf IAR. Die mild bis moderat ausgeprägten Reaktionen konnten erfolgreich zu Hause durch Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit, Stoppen der Infusion oder Gabe von geeigneter Medikation behandelt werden. Der Anteil ausgefallener Infusionen war auch hier gering, als Gründe wurden Infekte, Urlaub oder organisatorische Probleme

in der Familie angegeben (Burton et al. 2010). Auch die Ergebnisse einer Studie von *Zimran et al.* zur Heimtherapie bei Patienten mit M. Gaucher bekräftigen, dass eine Heimtherapie auch bei schwer erkrankten Patienten eine sichere Alternative darstellt (Zimran et al. 1993; Burton et al. 2010).

Zusammenfassend zeigen die Mehrzahl der Studien zur Heimtherapie ein positives Sicherheitsprofil auch bei motorisch, respiratorisch und neurologisch beeinträchtigten Patienten.

Es muss jedoch beachtet werden, dass die Durchführbarkeit der Heimtherapie bei jedem Patienten stets eine individuelle Entscheidung ist welche ein Spezialist gemeinsam mit der Familie und der Infusionsfachfirma treffen muss. Eine wichtige Voraussetzung ist ein sicherer venöser Zugang. Der Großteil unserer Patienten verfügte über einen Port (implantiertes Kathetersystem). Ein Wechsel in die Heimtherapie wurde frühestens nach drei Monaten komplikationsloser Therapie im Krankenhaus angeboten, so wie die Konsensus Empfehlungen für den deutschsprachigen Raum es nahe legen (Hahn et al. 2021).

Die am häufigsten genannten Motive für den Therapiewechsel umfassten ein gesteigertes Wohlbefinden des Kindes im häuslichen Umfeld, eine geringere Beeinträchtigung des Alltags und eine Reduktion des zeitlichen Aufwands. Die Auswertung der Lebensqualität der Patienten ergab ein heterogenes Bild. In den Subskalen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion und Soziale Funktionsfähigkeit wurde diese im Durchschnitt schlechter eingeschätzt als in der Vergleichsgruppe, während die psychische Lebensqualität positiver bewertet wurde. Wie auch in der IOPD-Studie konnte hier beobachtet werden, dass relevante körperliche Einschränkungen nicht unbedingt mit einer Reduktion der psychischen Lebensqualität einhergehen. In diese Studie wurden sowohl schwer betroffene, tetraplegische, als auch kaum eingeschränkte Patienten eingeschlossen, was die große Spannweite der Ergebnisse erklärt. Jedoch ist der SF-36 als Messinstrument nicht optimal geeignet, da er die Belastungen chronisch Kranker nicht genügend abfragt. Hervorzuheben ist, dass ausnahmslos eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Heimtherapie beobachtet wurde und die Patienten diese Therapieform uneingeschränkt weiterempfohlen haben.

Diese Aspekte stimmen mit den Erkenntnissen einer multizentrischen Beobachtungsstudie von *Beck und Kollegen* überein: sie stellten fest, dass eine

Umstellung auf die Heiminfusionstherapie von der Mehrheit der 69 Patienten mit M. Fabry als äußerst praktisch, zeitsparend und nur geringfügig bis gar nicht einschränkend im Alltag wahrgenommen wurde. Besonders hervorgehoben wurde dabei die Bedeutung der eingesparten Zeit. Weiterhin im Einklang mit den Ergebnissen dieser Dissertation zeigte sich, dass die Heiminfusionstherapie neben einer Zunahme der Patientenzufriedenheit eine signifikante Verbesserung auf verschiedenen Subskalen der Lebensqualität bei Anwendung des SF-36 bewirkte, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Sicherheit (Beck et al. 2013).

Im Konsens mit unseren Ergebnissen zeigte eine deutsche Studie mit 30 Patienten, darunter sechs mit einem M. Pompe, dass die Heimtherapie die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Behandlung erhöhte und von den Patienten als eine gleichwertige Alternative im Vergleich zur EET in einem Zentrum, einer Klinik oder der Praxis eines Arztes wahrgenommen wurde. Die befragten Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten fühlten sich ausreichend über die Heimtherapie informiert und gaben an, dass sie sich erneut für diese Behandlungsoption entscheiden würden. Positive Erkenntnisse waren eine verbesserte Krankheitsbewältigung und deutlich reduzierte durchschnittliche Wartezeit vor der Infusion. Fast alle befragten Patienten fühlten sich während der gesamten Nachverfolgungszeitpunkte sicher. Zudem empfahlen die Patienten die Heimtherapie anderen geeigneten Patienten (Heinrich et al. 2023).

Eine positive Auswirkung auf die psychische Gesundheit konnte auch in einer italienischen Studie zur Heimtherapie bei acht Patienten mit M. Pompe und fünf Patienten mit MPS beobachtet werden: alle Patienten erlebten eine signifikante Verringerung der stressbehafteten Bedingungen, die mit der Therapie im Krankenhaus verbunden sind. Die Heimtherapie führte zu einer Verbesserung der „Alltagsfähigkeiten“, der emotionalen Selbstkontrolle und der intrafamiliären Beziehungen (Fiumara et al. 2023).

Darüber hinaus kann die Heimtherapie den Druck auf die Ressourcen in spezialisierten Zentren verringern, die mit der EET verbundenen, sekundären Kosten durch Arbeitsausfall oder Betreuungsaufwand reduzieren und die Therapieadhärenz verbessern: die Patienten empfinden diese Form der Therapie vor allem bei deutlicher Einschränkung der Mobilität als weniger aufwändig und anstrengend sowie mit weniger Auswirkungen auf das Familienleben verbunden (Burton et al. 2009; Zimran et al. 1993; Burton et al. 2010).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Großzahl an Studien eine sehr hohe Patientenzufriedenheit im Kontext der Heimtherapie dokumentiert und eine signifikante Steigerung der Lebensqualität beobachtet wurde.

Dreiviertel der befragten Patienten wurden von dem spezialisierten Infusionsfachbetrieb „Infusion@home“ betreut, welcher in Deutschland und Österreich ein dichtes Netzwerk besitzt. Durch die Größe dieses Unternehmens lassen sich krankheitsbedingte Ausfälle leichter kompensieren, was die kontinuierliche Durchführung der Heimtherapie gewährleistet.

Eine Limitation unserer Studie ist die begrenzte Anzahl an befragten Familien. Jedoch kann die Teilnehmerzahl für eine seltene Erkrankung wie den M. Pompe als bedeutend angesehen werden. Zudem beruhen die Daten aus den Fragebögen auf Schätzungen, und die Einteilung des Schweregrades der IAR wurde von den Eltern vorgenommen. Obwohl alle Angaben nach Möglichkeit überprüft und validiert wurden, kann eine potenzielle Verzerrung der Reaktionseinschätzung seitens der Eltern nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Zukünftig könnte der Erhebungsbogen an weiteren spezialisierten Zentren eingesetzt werden, um eine möglichst große Anzahl pädiatrischer und auch erwachsener Patienten einzubeziehen. Ein so generierter Datensatz könnte als Grundlage für die Diskussion über Vor- und Nachteile dieser Therapieform dienen.

In resümierender Betrachtung verdeutlichen die Ergebnisse unserer Studie - kongruent mit der vorhandenen Literatur zu diesem Thema - dass die Heimtherapie eine praktikable und sichere Option darstellt, die mit einer erheblichen psychischen und emotionalen Entlastung einhergeht und eine deutliche Steigerung der Gesamtzufriedenheit bewirkt.

7 Zusammenfassung

Die Langzeitprognose bei IOPD ist kaum beschrieben, weshalb in dieser Dissertation der klinische Status und die Lebensqualität von Patienten im Schul- und Erwachsenenalter durch die Auswertung internationaler Registerdaten sowie durch Nachuntersuchung von 15 deutschsprachigen Patienten erhoben wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass zwei Drittel der Langzeitüberlebenden nicht gehfähig sind, mehr als ein Drittel kardiale Arrhythmien aufweist und die Hälfte beatmet werden muss. Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme stellen eine große Herausforderung dar. Zudem wurde bei zwei Dritteln eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit festgestellt. In guter Übereinstimmung mit der Mehrheit der Studien, die Teilaspekte der Erkrankung untersucht haben, zeigt sich, dass IOPD-Patienten, die vor 2016 mit der EET begonnen haben, mit vielfältigen Einschränkungen und Problemen konfrontiert sind, die sich negativ auf ihre körperliche Lebensqualität auswirken. Aufgrund gewonnener Erkenntnisse im Bereich der Immunmodulation, der Anwendung höherer Enzymdosen und der fortschreitenden Entwicklung der EET kann davon ausgegangen werden, dass die Prognose von IOPD-Patienten zukünftig besser sein wird. Unsere Daten sind dennoch wertvoll. Sie können sowohl zur Beratung betroffener Familien als auch als Grundlage für den Vergleich neuer Therapieansätze dienen.

Zur juvenilen Verlaufsform des M. Pompe gibt es nur eine begrenzte Menge klinischer Daten. In dieser Studie wurde eine retrospektive Analyse des Phänotyps und Genotyps von 34 deutschsprachigen Patienten durchgeführt, welche zwischen ihrem ersten und 18. Lebensjahr diagnostiziert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass mehr als die Hälfte der Patienten vor ihrem siebten Geburtstag Symptome entwickelt, die jedoch sehr vielfältig sind. Eine Diagnostik wurde aufgrund positiver Familienanamnese, Muskelschwäche oder erhöhter CK-Werte eingeleitet. Die Diagnosestellung erfolgte durch die Bestimmung der GAA-Aktivität in Leukozyten oder Trockenblut. Die Mehrheit der Patienten startete eine EET, wobei die Entscheidung bei asymptomatischen Patienten unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren getroffen werden sollte. Es wurden 32 verschiedene GAA-Mutationen identifiziert und die Mehrheit der Patienten wies eine als "potenziell mild" eingestufte Mutation auf einem Allel auf. Die Gesamtkorrelation zwischen Genotyp und Phänotyp war jedoch gering und ermöglichte kaum eine Vorhersage des Schweregrads der Erkrankung.

Die Ergebnisse unserer Fragebogen-Studie zur Heimtherapie zeigen, dass in Deutschland bereits ein erheblicher Anteil an pädiatrischen Patienten mit M. Pompe im häuslichen Umfeld durch spezialisiertes Pflegefachpersonal infundiert wird und, dass dies eine praktikable und sichere Option darstellt. IAR traten in Heimtherapie seltener auf und waren größtenteils milden Ausmaßes. Das gute Sicherheitsprofil dieser Therapieform konnte auch in weiteren Studien mit chronisch kranken Patienten bestätigt werden. Die Heimtherapie spart Zeit und Reisekosten, stärkt das psychische und emotionale Wohlbefinden und verbessert so die Lebensqualität.

8 Summary

Data on the long-term outcome of IOPD patients is still limited. In this dissertation clinical status and quality of life of school aged patients was analyzed by evaluating international registry data and following up 15 German-speaking patients. The main findings are that two thirds of long-term survivors are unable to walk, more than one third have cardiac arrhythmias and half require mechanical ventilation. In addition, two thirds were found to have impaired cognitive performance and about 50% had substantial speech, hearing and nutritional problems. In good agreement with the majority of studies, it can be said that IOPD patients who have reached school age suffer from various limitations and problems resulting in a negative impact on their physical quality of life. In summary, our study shows a relevant morbidity among the long-term IOPD survivors starting ERT before 2016. These patients may serve as a comparator group when analyzing the effects of new therapeutic strategies. Owing to the experience gained with immunomodulation, higher enzyme doses and the development of next-generation enzymes, it can be assumed that the outcome of IOPD patients receiving ERT with recombinant GAA now and in the future will improve.

There is only a limited amount of clinical data on the juvenile form of Pompe disease. In this study a retrospective analysis of the phenotype and genotype of 34 German-speaking patients diagnosed between the ages of one and 18 was performed. The results show that more than half of the patients develop symptoms before their seventh birthday, but these are extremely diverse. Diagnosis was initiated on the basis of a positive family history, muscle weakness or elevated CK values. The diagnosis was made by determining the GAA activity in leucocytes or dried blood. The majority of patients started an EET, while this decision for asymptomatic patients should take various factors into account. Thirty-two different GAA mutations were identified and the majority of patients showed a mutation categorized as "potentially mild" on one allele. However, the overall correlation between genotype and phenotype was low and hardly predictive of disease severity.

The results of our home infusion therapy questionnaire study show that a significant proportion of pediatric patients with Pompe disease are already receiving infusions at home by especially trained nurses. Apparently this is a viable and safe option. IARs occurred less frequently in home therapy and were mostly mild. The good safety profile of this form of therapy was also confirmed in further studies with chronically ill patients.

Summary

Home infusion therapy saves time and travel costs, strengthens psychological and emotional well-being and thus improves quality of life.

9 Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6 Minuten Gehstest (6-minutes-walk-test)
9-HPT	9 Hole Peg Test
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CBCL/6-18R	Child Behavior Checklist/6-18R
CFT	Culture Fair Intelligence Test
CFT 1-R	Culture Fair Intelligence Test 1-Revision
CFT 20-R	Culture Fair Intelligence Test 20-Revision
CK	Creatinkinase
cMRT	craniale Magnet-Resonanz-Tomographie
CRIM	Cross Reactive Immunostained Material
EET	Enzymersatztherapie
EKG	Elektrokardiogramm
FGB-IOPD \geq 7	Fragebogen für Patienten mit infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe älter als sieben Jahre
FOIS-G	Functional Oral Intake Scale-German
GAA	α -1,4-Glukosidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HC(O)M	hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HSAT	high-sustained antibodytiter
IAR	infusionsassoziierte allergische Reaktion
IgG-AK	IgG-Antikörper
IOPD	Infantile Onset Pompe Disease
IQ	Intelligenzquotient
IVIG	intravenöse Immunglobuline
JOPD	Juvenile Onset Pompe Disease
KSK	Summenskala Körperliche Gesundheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LOPD	Late Onset Pompe Disease
LT	niedriger Antikörpertiter (low titer)

Abkürzungsverzeichnis

MPS.....	Mukopolysaccharidose
MTX.....	Methotrexat
NGS.....	Neugeborenen-Screening
PEG.....	perkutane endoskopische Gastrostomie
PSK.....	Summenskala Psychische Gesundheit
QMFT.....	Quick Motor Function Test
rhGAA.....	rekombinante humane α -1,4-Glukosidase, Alglucosidase alfa
RTX.....	Rituximab
SF-36.....	Short-Form36-Health Survey
SIT.....	mittelhoher Antikörpertiter (sustained intermediate titer)
WPW-Syndrom.....	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typische Veränderungen des M. Pompe in der Muskelbiopsie.....	2
Abbildung 2: Vier Monate altes Mädchen mit IOPD und ausgeprägter Muskelhypotonie sowie Kardiomegalie im Röntgen-Thorax	6
Abbildung 3: Echokardiogramm eines Mädchens mit IOPD mit progredienter hypertropher Kardiomyopathie im Alter von zwölf Wochen (links) und 40 Wochen (rechts).....	7
Abbildung 4: Wirkweise der EET	8
Abbildung 5: Beste motorische Fähigkeit im Verlauf	30
Abbildung 6: Notwendigkeit einer Beatmung in Abhängigkeit vom Alter	31
Abbildung 7: Notwendigkeit einer PEG in Abhängigkeit vom Alter	32
Abbildung 8: Nahrungsaufnahme anhand des FOIS-G (Functional Oral Intake Scale in German).....	33
Abbildung 9: Verständlichkeit der Aussprache	34
Abbildung 10: Ermittelte Intelligenzquotienten mittels CFT 1-R und CFT 20-R	40
Abbildung 11: Relative Abweichung der ermittelten Mediane von den Mittelwerten der deutschen Norm.....	45
Abbildung 12: Beweggründe für einen Wechsel in die Heimtherapie.....	82
Abbildung 13: Gesamtzufriedenheit mit der Infusionstherapie im Ortsvergleich	85
Abbildung 14: Mediane Lebensqualität in Heimtherapie dargestellt als Differenz zum Mittelwert der deutschen Norm.....	87

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FOIS-G.....	14
Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen.....	15
Tabelle 3: Klassifikation der IQ-Werte zur Beschreibung von Intelligenzstörungen basierend auf dem ICD-10 (Renschmidt et al. 2012).....	18
Tabelle 4: Langzeit-Outcome der beiden Kohorten im Vergleich.....	24
Tabelle 5: Erhobene Daten aus den Krankenakten von 15 deutschsprachigen IOPD-Patienten.....	27
Tabelle 6: Motorische und respiratorische Funktion in Abhängigkeit vom Dosierungsschema der EET.....	36
Tabelle 7: Hyperintensitäten bzw. Abnormitäten im kranialen MRT.....	38
Tabelle 8: Hauptbefunde bei Studienteilnahme.....	41
Tabelle 9: Auswertung des SF-36.....	43
Tabelle 10: Ergebnisse des Elternfragebogens CBCL/6-18R.....	46
Tabelle 11: Genetische Varianten von 34 deutschen Patienten mit juvenilem M. Pompe.....	70
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Alter bei Symptombeginn und Schwere der Mutation.....	74
Tabelle 13: Vergleich der Infusionstherapie im Krankenhaus und zu Hause.....	83
Tabelle 14: Auswertung des SF-36.....	86

12 Literaturverzeichnis

- Amalfitano, A.; Bengur, A. R.; Morse, R. P.; Majure, J. M.; Case, L. E.; Veerling, D. L. et al. (2001): Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. In: *Genetics in Medicine* 3 (2), S. 132–138.
- Bali, Deeksha S.; Goldstein, Jennifer L.; Banugaria, Suhrad; Dai, Jian; Mackey, Joanne; Rehder, Catherine; Kishnani, Priya S. (2012): Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. In: *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 160C (1), S. 40–49. DOI: 10.1002/ajmg.c.31319.
- Banugaria, Suhrad G.; Prater, Sean N.; McGann, Judeth K.; Feldman, Jonathan D.; Tannenbaum, Jesse A.; Bailey, Carrie et al. (2013a): Bortezomib in the rapid reduction of high sustained antibody titers in disorders treated with therapeutic protein: lessons learned from Pompe disease. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 15 (2), S. 123–131. DOI: 10.1038/gim.2012.110.
- Banugaria, Suhrad G.; Prater, Sean N.; Ng, Yiu-Ki; Kobori, Joyce A.; Finkel, Richard S.; Ladda, Roger L. et al. (2011): The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 13 (8), S. 729–736. DOI: 10.1097/gim.0b013e3182174703.
- Banugaria, Suhrad G.; Prater, Sean N.; Patel, Trusha T.; DeArme, Stephanie M.; Milleson, Christie; Sheets, Kathryn B. et al. (2013b): Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. In: *PloS one* 8 (6), e67052. DOI: 10.1371/journal.pone.0067052.
- Barker, Piers C. A.; Pasquali, Sara K.; Darty, Stephen; Ing, Richard J.; Li, Jennifer S.; Kim, Raymond J. et al. (2010): Use of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac structure, function and fibrosis in children with infantile Pompe disease on enzyme replacement therapy. In: *Molecular genetics and metabolism* 101 (4), S. 332–337. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.07.011.

- Beck, M.; Gaedeke, J.; Martus, P.; Karabul, N.; Rolfs, A. (2013): Infusionsbehandlung in häuslicher Umgebung--ein praktikabler Ansatz für chronisch Kranke? Neue Wege der Versorgung am Beispiel des Morbus Fabry. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 138 (46), S. 2345–2350. DOI: 10.1055/s-0033-1349624.
- Bergsma, Atze J.; Groen, Stijn L. M. in 't; van den Dorpel, Jan J. A.; van den Hout, Hannerieke J. M. P.; van der Beek, Nadine A. M. E.; Schooser, Benedikt et al. (2019): A genetic modifier of symptom onset in Pompe disease. In: *EBioMedicine* 43, S. 553–561. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.048.
- Bharati, S.; Serratto, M.; DuBrow, I.; Paul, M. H.; Swiryn, S.; Miller, R. A. et al. (1982): The conduction system in Pompe's disease. In: *Pediatric cardiology* 2 (1), S. 25–32. DOI: 10.1007/BF02265613.
- Broomfield, A.; Fletcher, J.; Davison, J.; Finnegan, N.; Fenton, M.; Chikermane, A. et al. (2016): Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. In: *Journal of inherited metabolic disease* 39 (2), S. 261–271. DOI: 10.1007/s10545-015-9898-5.
- Burton, Barbara K.; Guffon, Nathalie; Roberts, Jane; van der Ploeg, Ans T.; Jones, Simon A. (2010): Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II - data from the Hunter Outcome Survey. In: *Molecular genetics and metabolism* 101 (2-3), S. 123–129. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.011.
- Burton, Barbara K.; Wiesman, Chani; Paras, Andrea; Kim, Katherine; Katz, Rachel (2009): Home infusion therapy is safe and enhances compliance in patients with mucopolysaccharidoses. In: *Molecular genetics and metabolism* 97 (3), S. 234–236. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.04.007.
- Case, Laura E.; Beckemeyer, Alexandra A.; Kishnani, Priya S. (2012): Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. In: *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 160C (1), S. 69–79. DOI: 10.1002/ajmg.c.31321.
- Chakrapani, Anupam; Vellodi, Ashok; Robinson, Peter; Jones, Simon; Wraith, J. E. (2010): Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. In: *Journal of inherited metabolic disease* 33 (6), S. 747–750. DOI: 10.1007/s10545-010-9206-3.
- Chien, Yin-Hsiu; Lee, Ni-Chung; Chen, Chun-An; Tsai, Fuu-Jen; Tsai, Wen-Hui; Shieh, Jeng-Yi et al. (2015): Long-term prognosis of patients with infantile-onset

- Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. In: *The Journal of pediatrics* 166 (4), 985-91.e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.10.068.
- Dardis, Andrea; Zanin, Irene; Zampieri, Stefania; Stuani, Cristiana; Pianta, Annalisa; Romanello, Milena et al. (2014): Functional characterization of the common c.-32-13TG mutation of GAA gene: identification of potential therapeutic agents. In: *Nucleic acids research* 42 (2), S. 1291–1302. DOI: 10.1093/nar/gkt987.
- Das, Anibh Martin; Lagler, Florian; Beck, Michael; Scarpa, Maurizio; Lampe, Christina (2017): Lysosomale Speichererkrankungen: Herausforderungen bei der sektorübergreifenden, multiprofessionellen Patientenversorgung mit Enzymersatztherapie. In: *Klinische Padiatrie* 229 (3), S. 168–174. DOI: 10.1055/s-0043-103088.
- Desai, Ankit K.; Li, Cindy; Rosenberg, Amy S.; Kishnani, Priya S. (2019): Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. In: *Annals of translational medicine* 7 (13), S. 285. DOI: 10.21037/atm.2019.05.27.
- Desai, Ankit K.; Walters, Crista K.; Cope, Heidi L.; Kazi, Zoheb B.; DeArme, Stephanie M.; Kishnani, Priya S. (2018): Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in Pompe disease: Clinical experience with rate escalation. In: *Molecular genetics and metabolism* 123 (2), S. 92–96. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.435.
- Dhillon, Sohita (2021): Avalglucosidase alfa: First Approval. In: *Drugs* 81 (15), S. 1803–1809. DOI: 10.1007/s40265-021-01600-3.
- Ditters, Imke A. M.; van der Beek, Nadine A. M. E.; Brusse, Esther; van der Ploeg, Ans T.; van den Hout, Johanna M. P.; Huidekoper, Hidde H. (2023a): Home-based enzyme replacement therapy in children and adults with Pompe disease; a prospective study. In: *Orphanet journal of rare diseases* 18 (1), S. 108. DOI: 10.1186/s13023-023-02715-4.
- Ditters, Imke A. M.; van Kooten, Harmke A.; van der Beek, Nadine A. M. E.; Hardon, Jacqueline F.; Ismailova, Gamida; Brusse, Esther et al. (2023b): Home-Based Infusion of Alglucosidase Alfa Can Safely be Implemented in Adults with Late-Onset Pompe Disease: Lessons Learned from 18,380 Infusions. In: *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. DOI: 10.1007/s40259-023-00609-2.

- Ditters, Imke Anne Maartje; Huidekoper, Hidde Harmen; Kruijshaar, Michelle Elisabeth; Rizopoulos, Dimitris; Hahn, Andreas; Mongini, Tiziana Enrica et al. (2022): Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. In: *The Lancet Child & Adolescent Health* 6 (1), S. 28–37. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00308-4.
- Do, Hung V.; Khanna, Richie; Gotschall, Russell (2019): Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. In: *Annals of translational medicine* 7 (13), S. 291. DOI: 10.21037/atm.2019.04.15.
- Döpfner, Manfred; Plück, Julia; Kinnen, Claudia (2014): Deutsche Schulalter-Formen der Child Behavior Checklist von Thomas M. Achenbach. Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/6-18R), Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TRF/6-18R) und Fragebogen für Jugendliche (YSR/11-18R). Göttingen: Hogrefe, zuletzt geprüft am 31.01.2022.
- Ebbink, B. J.; Aarsen, F. K.; van Gelder, C. M.; van den Hout, J. M. P.; Weisglas-Kuperus, N.; Jaeken, J. et al. (2012): Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. In: *Neurology* 78 (19), S. 1512–1518. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182553c11.
- Ebbink, Berendine J.; Poelman, Esther; Aarsen, Femke K.; Plug, Iris; Régal, Luc; Muentjes, Carsten et al. (2018): Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain. In: *Developmental medicine and child neurology* 60 (6), S. 579–586. DOI: 10.1111/dmcn.13740.
- Ebbink, Berendine J.; Poelman, Esther; Plug, Iris; Lequin, Maarten H.; van Doorn, Pieter A.; Aarsen, Femke K. et al. (2016): Cognitive decline in classic infantile Pompe disease: An underacknowledged challenge. In: *Neurology* 86 (13), S. 1260–1261. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002523.
- Erasmus MC University Medical Center Rotterdam (2024): Pompe disease GAA variant database. Online verfügbar unter https://www.pompevariantdatabase.nl/pompe_mutations_list.php?orderby=aMut_I D1, zuletzt aktualisiert am 28.08.2024, zuletzt geprüft am 28.08.2024.
- Fachinformation Myozyme.
- Fiumara, Agata; Lanzafame, Giuseppina; Sapuppo, Annamaria; Arena, Alessia; Cirnigliaro, Lara; Barone, Rita (2023): Positive Impact of Home ERT for Mucopolysaccharidoses and Pompe Disease: The Lesson Learnt from the COVID-

- 19 Pandemic. In: *Healthcare (Basel, Switzerland)* 11 (8). DOI: 10.3390/healthcare11081176.
- Geiger, Ralf; Strasak, Alexander; Tremel, Benedikt; Gasser, Klaus; Kleinsasser, Axel; Fischer, Victoria et al. (2007): Six-minute walk test in children and adolescents. In: *The Journal of pediatrics* 150 (4), 395-9, 399.e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
- Gragnaniello, Vincenza; Deodato, Federica; Gasperini, Serena; Donati, Maria Alice; Canessa, Clementina; Fecarotta, Simona et al. (2022a): Immune responses to α -glucosidase in infantile Pompe disease: recommendations from an Italian pediatric expert panel. In: *Italian journal of pediatrics* 48 (1), S. 41. DOI: 10.1186/s13052-022-01219-4.
- Gragnaniello, Vincenza; Pijnappel, Pim W. W. M.; Burlina, Alessandro P.; Groen, Stijn L. M. in 't; Guerardi, Daniela; Cazzorla, Chiara et al. (2022b): Newborn screening for Pompe disease in Italy: Long-term results and future challenges. In: *Molecular genetics and metabolism reports* 33, S. 100929. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100929.
- Groot, A. S. de; Kazi, Z. B.; Martin, R. F.; Terry, F. E.; Desai, A. K.; Martin, W. D.; Kishnani, P. S. (2019): HLA- and genotype-based risk assessment model to identify infantile onset pompe disease patients at high-risk of developing significant anti-drug antibodies (ADA). In: *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 200, S. 66–70. DOI: 10.1016/j.clim.2019.01.009.
- Hagemans, M. L. C.; Janssens, A. C. J. W.; Winkel, L. P. F.; Sieradzan, K. A.; Reuser, A. J. J.; van Doorn, P. A.; van der Ploeg, A. T. (2004): Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. In: *Neurology* 63 (9), S. 1688–1692. DOI: 10.1212/01.WNL.0000142597.69707.78.
- Hahn, Andreas; Hennermann, Julia B.; Huemer, Martina; Kampmann, Christoph; Marquardt, Thorsten; Mengel, Eugen et al. (2020): Diagnostik und Therapie des Morbus Pompe im Kindesalter. In: *Klinische Padiatrie*. DOI: 10.1055/a-1110-7335.
- Hahn, Andreas; Lampe, Christina; Boentert, Matthias; Hundsberger, Thomas; Löscher, Wolfgang; Wenninger, Stephan et al. (2021): Heiminfusionstherapie bei Morbus Pompe: Konsensusempfehlungen für den deutschsprachigen Raum. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 89 (12), S. 630–636. DOI: 10.1055/a-1365-8977.
- Hahn, Andreas; Praetorius, Susanne; Karabul, Nesrin; Dießel, Johanna; Schmidt, Dorle; Motz, Reinald et al. (2015): Outcome of patients with classical infantile pompe

- disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. In: *JIMD reports* 20, S. 65–75. DOI: 10.1007/8904_2014_392.
- Hahn, Andreas; Schänzer, Anne (2019): Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. In: *Annals of translational medicine* 7 (13), S. 283. DOI: 10.21037/atm.2019.04.70.
- Hahn, Andreas; Schmidt, Dorle; Hagel, Karl J.; Neubauer, Bernd A.; Katz, Norbert (2006): Monitoring cardiac function by B-type natriuretic peptide (BNP) in patients with infantile Pompe's disease treated with recombinant alpha-glucosidase. In: *Clinical laboratory* 52 (11-12), S. 615–619.
- Hamzic, Samra; Braun, Tobias; Juenemann, Martin; Butz, Marius; Voswinckel, Robert; Belly, Michael et al. (2021): Validation of the German Version of Functional Oral Intake Scale (FOIS-G) for Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES). In: *Dysphagia* 36 (1), S. 130–139. DOI: 10.1007/s00455-020-10114-1.
- Heinrich, Ria; Claus, Franziska; Schoenfelder, Tonio (2023): The patients` perspective on home-based infusion: A longitudinal observational study in the German healthcare setting for patients with lysosomal storage disorders treated with enzyme replacement therapy. In: *Molecular genetics and metabolism reports* 35, S. 100971. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2023.100971.
- Hemmelmann, C.; Brose, S.; Vens, M.; Hebebrand, J.; Ziegler, A. (2010): Perzentilen des Body-Mass-Index auch für 18- bis 80-Jährige? Daten der Nationalen Verzehrsstudie II. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 135 (17), S. 848–852. DOI: 10.1055/s-0030-1253666.
- Hirschhorn, R.; Reuser, A. J. (2001): Pompe Disease: Glycogen Storage Disease Type II, Acid α -Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, S. 3389–3420.
- Holzwarth, Johanna; Minopoli, Nadja; Pfrimmer, Charlotte; Smitka, Martin; Borrel, Sabine; Kirschner, Janbernd et al. (2022): Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease. In: *Neuropediatrics* 53 (1), S. 39–45. DOI: 10.1055/s-0041-1735250.
- Hong, Xinying; Sadilek, Martin; Gelb, Michael H. (2020): A highly multiplexed biochemical assay for analytes in dried blood spots: application to newborn screening and diagnosis of lysosomal storage disorders and other inborn errors of metabolism. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 22 (7), S. 1262–1268. DOI: 10.1038/s41436-020-0790-9.

- Hordeaux, J.; Dubreil, L.; Robveille, C.; Deniaud, J.; Pascal, Q.; Dequéant, B. et al. (2017): Long-term neurologic and cardiac correction by intrathecal gene therapy in Pompe disease. In: *Acta neuropathologica communications* 5 (1), S. 66. DOI: 10.1186/s40478-017-0464-2.
- Hsueh, Chien-Yu; Huang, Chii-Yuan; Yang, Chia-Feng; Chang, Chia-Chen; Lin, Wei-Sheng; Cheng, Hsiu-Lien et al. (2021): Hearing characteristics of infantile-onset Pompe disease after early enzyme-replacement therapy. In: *Orphanet journal of rare diseases* 16 (1), S. 348. DOI: 10.1186/s13023-021-01817-1.
- Hughes, Derryalynn A.; Milligan, Alan; Mehta, Atul (2007): Home therapy for lysosomal storage disorders. In: *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)* 16 (22), 1384, 1386-9. DOI: 10.12968/bjon.2007.16.22.27768.
- Hwu, Wuh-Liang; Chien, Yin-Hsiu (2020): Development of Newborn Screening for Pompe Disease. In: *International journal of neonatal screening* 6 (1), S. 5. DOI: 10.3390/ijns6010005.
- Kazi, Zoheb B.; Desai, Ankit K.; Berrier, Kathryn L.; Troxler, R. Bradley; Wang, Raymond Y.; Abdul-Rahman, Omar A. et al. (2017): Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. In: *JCI insight* 2 (16). DOI: 10.1172/jci.insight.94328.
- Kazi, Zoheb B.; Desai, Ankit K.; Troxler, R. Bradley; Kronn, David; Packman, Seymour; Sabbadini, Marta et al. (2019): An immune tolerance approach using transient low-dose methotrexate in the ERT-naïve setting of patients treated with a therapeutic protein: experience in infantile-onset Pompe disease. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 21 (4), S. 887–895. DOI: 10.1038/s41436-018-0270-7.
- Keeler, Allison M.; Zieger, Marina; Todeasa, Sophia H.; McCall, Angela L.; Gifford, Jennifer C.; Birsak, Samantha et al. (2019): Systemic Delivery of AAVB1-GAA Clears Glycogen and Prolongs Survival in a Mouse Model of Pompe Disease. In: *Human gene therapy* 30 (1), S. 57–68. DOI: 10.1089/hum.2018.016.
- Kishnani, P. S.; Corzo, D.; Nicolino, M.; Byrne, B.; Mandel, H.; Hwu, W. L. et al. (2007): Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. In: *Neurology* 68 (2), S. 99–109. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04.
- Kishnani, Priya S.; Amartino, Hernán M.; Lindberg, Christopher; Miller, Timothy M.; Wilson, Amanda; Keutzer, Joan (2013): Timing of diagnosis of patients with

- Pompe disease: data from the Pompe registry. In: *American journal of medical genetics. Part A* 161A (10), S. 2431–2443. DOI: 10.1002/ajmg.a.36110.
- Kishnani, Priya S.; Corzo, Deya; Leslie, Nancy D.; Gruskin, Daniel; van der Ploeg, Ans; Clancy, John P. et al. (2009): Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. In: *Pediatric research* 66 (3), S. 329–335. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181b24e94.
- Kishnani, Priya S.; Dickson, Patricia I.; Muldowney, Laurie; Lee, Jessica J.; Rosenberg, Amy; Abichandani, Rekha et al. (2016): Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. In: *Molecular genetics and metabolism* 117 (2), S. 66–83. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.11.001.
- Kishnani, Priya S.; Goldenberg, Paula C.; DeArme, Stephanie L.; Heller, James; Benjamin, Danny; Young, Sarah et al. (2010): Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. In: *Molecular genetics and metabolism* 99 (1), S. 26–33. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003.
- Kishnani, Priya S.; Kronn, David; Brassier, Anaïs; Broomfield, Alexander; Davison, James; Hahn, Si Houn et al. (2023): Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 25 (2), S. 100328. DOI: 10.1016/j.gim.2022.10.010.
- Kishnani, Priya S.; Steiner, Robert D.; Bali, Deeksha; Berger, Kenneth; Byrne, Barry J.; Case, Laura E. et al. (2006a): Pompe disease diagnosis and management guideline. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 8 (5), S. 267–288. DOI: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3.
- Kishnani, Priya Sunil; Nicolino, Marc; Voit, Thomas; Rogers, R. Curtis; Tsai, Anne Chun-Hui; Waterson, John et al. (2006b): Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid α -glucosidase in infantile-onset Pompe disease. In: *The Journal of pediatrics* 149 (1), S. 89–97. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.02.035.
- Kromeyer-Hauschild, K.; Wabitsch, M.; Kunze, D.; Geller, F.; Geiß, H. C.; Hesse, V. et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 149 (8), S. 807–818. DOI: 10.1007/s001120170107.

- Kroos, M. A.; Pomponio, R. J.; Hagemans, M. L.; Keulemans, J. L. M.; Phipps, M.; DeRiso, M. et al. (2007): Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T-G haplotype. In: *Neurology* 68 (2), S. 110–115. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252798.25690.76.
- Kroos, Marian; Pomponio, Robert J.; van Vliet, Laura; Palmer, Rachel E.; Phipps, Michael; van der Helm, Robert et al. (2008): Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. In: *Human mutation* 29 (6), E13-26. DOI: 10.1002/humu.20745.
- Kuperus, Esther; Kruijshaar, Michelle E.; Wens, Stephan C. A.; Vries, Juna M. de; Favejee, Marein M.; van der Meijden, Jan C. et al. (2017): Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. In: *Neurology* 89 (23), S. 2365–2373. DOI: 10.1212/wnl.0000000000004711.
- Lachmann, Robin; Schoser, Benedikt (2013): The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? In: *Orphanet journal of rare diseases* 8, S. 160. DOI: 10.1186/1750-1172-8-160.
- Lukacs, Zoltan; Nieves Cobos, Paulina; Wenninger, Stephan; Willis, Tracey A.; Guglieri, Michela; Roberts, Marc et al. (2016): Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. In: *Neurology* 87 (3), S. 295–298. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002758.
- Maga, John A.; Zhou, Jianghong; Kambampati, Ravi; Peng, Susan; Wang, Xu; Bohnsack, Richard N. et al. (2013): Glycosylation-independent lysosomal targeting of acid α -glucosidase enhances muscle glycogen clearance in pompe mice. In: *The Journal of biological chemistry* 288 (3), S. 1428–1438. DOI: 10.1074/jbc.M112.438663.
- Martina, José A.; Raben, Nina; Puertollano, Rosa (2020): SnapShot: Lysosomal Storage Diseases. In: *Cell* 180 (3), 602-602.e1. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.017.
- McDowell, Roddy; Li, Jennifer S.; Benjamin, Daniel Kelly; Morgan, Claire; Becker, Alison; Kishnani, Priya S.; Kanter, Ronald J. (2008): Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 10 (10), S. 758–762. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318183722f.
- McIntosh, Paul T.; Hobson-Webb, Lisa D.; Kazi, Zoheb B.; Prater, Sean N.; Banugaria, Suhrad G.; Austin, Stephanie et al. (2018): Neuroimaging findings in infantile

- Pompe patients treated with enzyme replacement therapy. In: *Molecular genetics and metabolism* 123 (2), S. 85–91. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.10.005.
- McVie-Wylie, A. J.; Lee, K. L.; Qiu, H.; Jin, X.; Do, H.; Gotschall, R. et al. (2008): Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid alpha-glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. In: *Molecular genetics and metabolism* 94 (4), S. 448–455. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.04.009.
- Mendelsohn, Nancy J.; Messinger, Yoav H.; Rosenberg, Amy S.; Kishnani, Priya S. (2009): Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. In: *The New England journal of medicine* 360 (2), S. 194–195. DOI: 10.1056/NEJMc0806809.
- Messinger, Yoav H.; Mendelsohn, Nancy J.; Rhead, William; Dimmock, David; Hershkovitz, Eli; Champion, Michael et al. (2012): Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 14 (1), S. 135–142. DOI: 10.1038/gim.2011.4.
- Morfeld, Matthias; Kirchberger, Inge; Bullinger, Monika (2011): SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Deutsche Version des Short form-36 Health Survey 2., ergänzte und überarbeitete Auflage. Manual. Göttingen: Hogrefe.
- Nicolino, Marc; Byrne, Barry; Wraith, J. Edmund; Leslie, Nancy; Mandel, Hanna; Freyer, David R. et al. (2009): Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 11 (3), S. 210–219. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31819d0996.
- Niño, Monica Y.; Groen, Stijn L. M. in 't; Bergsma, Atze J.; van der Beek, Nadine A. M. E.; Kroos, Marian; Hoogeveen-Westerveld, Marianne et al. (2019): Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity. In: *Human mutation* 40 (11), S. 1954–1967. DOI: 10.1002/humu.23854.
- Parini, Rossella; Lorenzo, Paola de; Dardis, Andrea; Burlina, Alberto; Cassio, Alessandra; Cavarzere, Paolo et al. (2018): Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. In: *Orphanet journal of rare diseases* 13 (1), S. 32. DOI: 10.1186/s13023-018-0771-0.

- Park, Kyung Sun (2021): Carrier frequency and predicted genetic prevalence of Pompe disease based on a general population database. In: *Molecular genetics and metabolism reports* 27, S. 100734. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100734.
- Pena, Loren D. M.; Barohn, Richard J.; Byrne, Barry J.; Desnuelle, Claude; Goker-Alpan, Ozlem; Ladha, Shafeeq et al. (2019): Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. In: *Neuromuscular disorders : NMD* 29 (3), S. 167–186. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.12.004.
- Pfrimmer, Charlotte; Smitka, Martin; Muschol, Nicole; Husain, Ralf A.; Huemer, Martina; Hennermann, Julia B. et al. (2023): Long-Term Outcome of Infantile Onset Pompe Disease Patients Treated with Enzyme Replacement Therapy - Data from a German-Austrian Cohort. In: *Journal of neuromuscular diseases*. DOI: 10.3233/JND-230164.
- Poelman, E.; Hoogeveen-Westerveld, M.; van den Hout, J. M. P.; Bredius, R. G. M.; Lankester, A. C.; Driessen, G. J. A. et al. (2019): Effects of immunomodulation in classic infantile Pompe patients with high antibody titers. In: *Orphanet journal of rare diseases* 14 (1), S. 71. DOI: 10.1186/s13023-019-1039-z.
- Poelman, Esther; van den Dorpel, Jan J. A.; Hoogeveen-Westerveld, Marianne; van den Hout, Johanna M. P.; van der Giessen, Lianne J.; van der Beek, Nadine A. M. E. et al. (2020): Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients. In: *Journal of inherited metabolic disease* 43 (6), S. 1243–1253. DOI: 10.1002/jimd.12268.
- Poole, Janet L.; Burtner, Patricia A.; Torres, Theresa A.; McMullen, Cheryl Kirk; Markham, Amy; Marcum, Michelle Lee et al. (2005): Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. In: *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists* 18 (3), S. 348–351. DOI: 10.1197/j.jht.2005.04.003.
- Prater, Sean N.; Banugaria, Suhrad G.; DeArme, Stephanie M.; Botha, Eleanor G.; Stege, Erin M.; Case, Laura E. et al. (2012): The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. In: *Genetics in medicine : official journal of*

the American College of Medical Genetics 14 (9), S. 800–810. DOI: 10.1038/gim.2012.44.

- Remschmidt, Helmut.; Schmidt, Martin.; Poustka, Fritz (2012): Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kinder- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO - Mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 und DSM-IV. 6. Aufl. Bern: Huber.
- Reuser, Arnold J. J.; van der Ploeg, Ans T.; Chien, Yin-Hsiu; Llerena, Juan; Abbott, Mary-Alice; Clemens, Paula R. et al. (2019): GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. In: *Human mutation* 40 (11), S. 2146–2164. DOI: 10.1002/humu.23878.
- Ring, Johannes; Beyer, Kirsten; Biedermann, Tilo; Bircher, Andreas; Duda, Dorothea; Fischer, Jörg et al. (2014): Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). In: *Allergo journal international* 23 (3), S. 96–112. DOI: 10.1007/s40629-014-0009-1.
- Sanofi Genzyme (2022): Pompe Disease Registry Protocol. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00231400>, zuletzt aktualisiert am 12.01.2022, zuletzt geprüft am 28.08.2024.
- Savarese, Marco; Torella, Annalaura; Musumeci, Olimpia; Angelini, Corrado; Astrea, Guja; Bello, Luca et al. (2018): Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. In: *Neuromuscular disorders : NMD* 28 (7), S. 586–591. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.03.011.
- Sawada, Takaaki; Kido, Jun; Nakamura, Kimitoshi (2020): Newborn Screening for Pompe Disease. In: *International journal of neonatal screening* 6 (2), S. 31. DOI: 10.3390/ijns6020031.

- Schoser, Benedikt; Laforet, Pascal (2022): Therapeutic thoroughfares for adults living with Pompe disease. In: *Current opinion in neurology* 35 (5), S. 645–650. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001092.
- Schoser, Benedikt; Stewart, Andrew; Kanters, Steve; Hamed, Alaa; Jansen, Jeroen; Chan, Keith et al. (2017): Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of neurology* 264 (4), S. 621–630. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8.
- Spiridigliozzi, Gail A.; Heller, James H.; Kishnani, Priya S. (2012): Cognitive and adaptive functioning of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy: long-term follow-up. In: *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 160C (1), S. 22–29. DOI: 10.1002/ajmg.c.31323.
- Spiridigliozzi, Gail A.; Keeling, Lori A.; Stefanescu, Mihaela; Li, Cindy; Austin, Stephanie; Kishnani, Priya S. (2017): Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. In: *Molecular genetics and metabolism* 121 (2), S. 127–137. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.04.014.
- Taverna, Simona; Cammarata, Giuseppe; Colomba, Paolo; Sciarrino, Serafina; Zizzo, Carmela; Francofonte, Daniele et al. (2020): Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. In: *Aging* 12 (15), S. 15856–15874. DOI: 10.18632/aging.103794.
- Ünver, Olcay; Hacızafıoğlu, Nilüfer Eldeş; Karatoprak, Elif; Güneş, Ayfer Sakarya; Sağer, Güneş; Kutlubay, Büşra et al. (2016): The frequency of late-onset Pompe disease in pediatric patients with limb-girdle muscle weakness and nonspecific hyperCKemia: A multicenter study. In: *Neuromuscular disorders : NMD* 26 (11), S. 796–800. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.09.001.
- van Capelle, C. I.; van der Meijden, J. C.; van den Hout, J. M. P.; Jaeken, J.; Baethmann, M.; Voit, T. et al. (2016): Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. In: *Orphanet journal of rare diseases* 11 (1), S. 65. DOI: 10.1186/s13023-016-0442-y.
- van Capelle, Carine I.; Goedegebure, Andre; Homans, Nienke C.; Hoeve, Hans L. J.; Reuser, Arnold J.; van der Ploeg, Ans T. (2010): Hearing loss in Pompe disease

- revisited: results from a study of 24 children. In: *Journal of inherited metabolic disease* 33 (5), S. 597–602. DOI: 10.1007/s10545-010-9144-0.
- van Capelle, Carine I.; Poelman, Esther; Frohn-Mulder, Ingrid M.; Koopman, Laurens P.; van den Hout, Johanna M. P.; Régál, Luc et al. (2018): Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. In: *International journal of cardiology* 269, S. 104–110. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.091.
- van Capelle, Carine I.; van der Beek, Nadine A. M. E.; Vries, Juna M. de; van Doorn, Pieter A.; Duivenvoorden, Hugo J.; Leshner, Robert T. et al. (2012): The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. In: *Journal of inherited metabolic disease* 35 (2), S. 317–323. DOI: 10.1007/s10545-011-9388-3.
- van den Dorpel, J. J. A.; Poelman, E.; Harlaar, L.; van Kooten, H. A.; van der Giessen, L. J.; van Doorn, P. A. et al. (2020): Distal muscle weakness is a common and early feature in long-term enzyme-treated classic infantile Pompe patients. In: *Orphanet journal of rare diseases* 15 (1), S. 247. DOI: 10.1186/s13023-020-01482-w.
- van den Hout, Hannerieke; Reuser, Arnold J. J.; Vulto, Arnold G.; Christa B Loonen, M.; Cromme-Dijkhuis, Adri; van der Ploeg, Ans T. (2000): Recombinant human α -glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. In: *The Lancet* 356 (9227), S. 397–398. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02533-2.
- van den Hout, Hannerieke M. P.; Hop, Wim; van Diggelen, Otto P.; Smeitink, Jan A. M.; Smit, G. Peter A.; Poll-The, Bwee-Tien T. et al. (2003): The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. In: *Pediatrics* 112 (2), S. 332–340. DOI: 10.1542/peds.112.2.332.
- van den Hout, J. M. P.; Reuser, A. J. J.; Klerk, J. B. C. de; Arts, W. F.; Smeitink, J. A. M.; van der Ploeg, A. T. (2001): Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human α -glucosidase from rabbit milk. In: *Journal of inherited metabolic disease* 24 (2), S. 266–274. DOI: 10.1023/a:1010383421286.
- van der Meijden, J. C.; Güngör, D.; Kruijshaar, M. E.; Muir, A. D. J.; Broekgaarden, H. A.; van der Ploeg, A. T. (2015): Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. In: *Journal of inherited metabolic disease* 38 (3), S. 495–503. DOI: 10.1007/s10545-014-9751-2.

- van der Meijden, Jan C.; Kruijshaar, Michelle E.; Harlaar, Laurike; Rizopoulos, Dimitris; van der Beek, Nadine A. M. E.; van der Ploeg, Ans T. (2018): Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. In: *Journal of inherited metabolic disease* 41 (6), S. 1205–1214. DOI: 10.1007/s10545-018-0166-3.
- van der Ploeg, A. T.; Kroos, M. A.; Willemsen, R.; Brons, N. H.; Reuser, A. J. (1991): Intravenous administration of phosphorylated acid alpha-glucosidase leads to uptake of enzyme in heart and skeletal muscle of mice. In: *The Journal of clinical investigation* 87 (2), S. 513–518. DOI: 10.1172/jci115025.
- van der Ploeg, A. T.; Kruijshaar, M. E.; Toscano, A.; Laforêt, P.; Angelini, C.; Lachmann, R. H. et al. (2017): European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. In: *European journal of neurology* 24 (6), 768-e31. DOI: 10.1111/ene.13285.
- van der Ploeg, A. T.; Loonen, M. C.; Bolhuis, P. A.; Busch, H. M.; Reuser, A. J.; Galjaard, H. (1988): Receptor-mediated uptake of acid alpha-glucosidase corrects lysosomal glycogen storage in cultured skeletal muscle. In: *Pediatric research* 24 (1), S. 90–94. DOI: 10.1203/00006450-198807000-00021.
- van der Ploeg, Ans T.; Clemens, Paula R.; Corzo, Deyanira; Escolar, Diana M.; Florence, Julaine; Groeneveld, Geert Jan et al. (2010): A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. In: *The New England journal of medicine* 362 (15), S. 1396–1406. DOI: 10.1056/NEJMoa0909859.
- van der Ploeg, Ans T.; Reuser, Arnold J. J. (2008): Pompe's disease. In: *The Lancet* 372 (9646), S. 1342–1353. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X.
- van Gelder, C. M.; Poelman, E.; Plug, I.; Hoogeveen-Westerveld, M.; van der Beek, N. A. M. E.; Reuser, A. J. J.; van der Ploeg, A. T. (2016): Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. In: *Journal of inherited metabolic disease* 39 (3), S. 383–390. DOI: 10.1007/s10545-015-9912-y.
- van Gelder, C. M.; van Capelle, C. I.; Ebbink, B. J.; Moor-van Nugteren, I.; van den Hout, J. M. P.; Hakkesteegt, M. M. et al. (2012): Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. In: *Journal of inherited metabolic disease* 35 (3), S. 505–511. DOI: 10.1007/s10545-011-9404-7.

- van Gelder, Carin M.; Hoogeveen-Westerveld, Marianne; Kroos, Marian A.; Plug, Iris; van der Ploeg, Ans T.; Reuser, Arnold J. J. (2015): Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. In: *Journal of inherited metabolic disease* 38 (2), S. 305–314. DOI: 10.1007/s10545-014-9707-6.
- Vries, Juna M. de; Kuperus, Esther; Hoogeveen-Westerveld, Marianne; Kroos, Marian A.; Wens, Stephan C. A.; Stok, Merel et al. (2017): Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 19 (1), S. 90–97. DOI: 10.1038/gim.2016.70.
- Wang, Jinhai; Lozier, Jay; Johnson, Gibbes; Kirshner, Susan; Verthelyi, Daniela; Pariser, Anne et al. (2008): Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment. In: *Nature biotechnology* 26 (8), S. 901–908. DOI: 10.1038/nbt.1484.
- Weiß, Rudolf H. (2019): Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT 20-R). Manual. 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe.
- Weiß, Rudolf H.; Osterland, Jürgen (2013): Grundintelligenztest Skala 1-Revision- (CFT 1-R). Manual. Göttingen: Hogrefe.
- Wens, Stephan C. A.; van Gelder, Carin M.; Kruijshaar, Michelle E.; Vries, Juna M. de; van der Beek, Nadine A. M. E.; Reuser, Arnold J. J. et al. (2013): Phenotypical variation within 22 families with Pompe disease. In: *Orphanet journal of rare diseases* 8, S. 182. DOI: 10.1186/1750-1172-8-182.
- Winchester, B.; Bali, D.; Bodamer, O. A.; Caillaud, C.; Christensen, E.; Cooper, A. et al. (2008): Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. In: *Molecular genetics and metabolism* 93 (3), S. 275–281. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.006.
- Xu, Su; Lun, Yi; Frascella, Michelle; Garcia, Anadina; Soska, Rebecca; Nair, Anju et al. (2019): Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. In: *JCI insight* 4 (5). DOI: 10.1172/jci.insight.125358.
- Young, Sarah P.; Piraud, Monique; Goldstein, Jennifer L.; Zhang, Haoyue; Rehder, Catherine; Laforet, Pascal et al. (2012): Assessing disease severity in Pompe disease: the roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. In: *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 160C (1), S. 50–58. DOI: 10.1002/ajmg.c.31320.

- Young, Sarah P.; Zhang, Haoyue; Corzo, Deyanira; Thurberg, Beth L.; Bali, Deeksha; Kishnani, Priya S.; Millington, David S. (2009): Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 11 (7), S. 536–541. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181a87867.
- Zapata-Aldana, Eugenio; McMillan, Hugh J.; Rupar, Tony; Brunel-Guitton, Catherine; Chakraborty, Pranesh; Mitchell, John J. et al. (2019): Muscle problems in juvenile-onset acid maltase deficiency (Pompe disease). In: *Paediatrics & child health* 24 (4), S. 270–271. DOI: 10.1093/pch/pxy153.
- Zimran, A.; Hollak, C. E.; Abrahamov, A.; van Oers, M. H.; Kelly, M.; Beutler, E. (1993): Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. In: *Blood* 82 (4), S. 1107–1109. DOI: 10.1182/blood.V82.4.1107.1107.

13 Anhang

Anhang 1: Fragebogen für Patienten mit infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe älter als sieben Jahre

Anhang 2: Fragebogen zur Heimtherapie als Behandlungsoption bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe

Anhang 3: Long-Term Outcome of Infantile Onset Pompe Disease Patients Treated with Enzyme Replacement Therapy - Data from a German-Austrian Cohort

Anhang 4: Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease

Anhang 1: Fragebogen für Patienten mit infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe älter als sieben Jahre

Fragebogen

für Patienten mit infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe älter als 7 Jahre

Rücksendeadresse / Nachfragen

Professor Andreas Hahn
Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
Zentrum Kinderheilkunde

Justus-Liebig-Universität Gießen
Feulgenstr. 10-12

D-35392 Gießen

Telefon: 0641/99-43481

Fax: 0641/99-43489

E-Mail: andreas.hahn@paediat.med.uni-giessen.de

Doktorandin Charlotte Pfrimmer

E-Mail: charlotte.pfrimmer@med.uni-giessen.de

Datum: _____

I. Allgemeines

1.	Initialen:	
2.	Geburtsdatum:	
3.	Nationalität:	
4.	Betreuender Arzt:	
5.	Betreuende Institution:	

II. Aktueller Status (Testdatum bis 6 Monate vorher)

I. Motorische Funktion

6.	Generalisierte Muskelschwäche:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
7.	Proximale Muskelschwäche der oberen Extremitäten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
8.	Proximale Muskelschwäche der unteren Extremitäten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
9.	Distale Muskelschwäche der oberen Extremitäten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
10.	Distale Muskelschwäche der unteren Extremitäten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
11.	Bester motorischer Meilenstein:		
12.	Treppensteigen möglich:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
13.	Gehfähig ohne orthopädisches Hilfsmittel:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
14.	Gehfähig mit orthopädischem Hilfsmittel:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, welches Hilfsmittel:		
15.	Steppergang:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
16.	Freies Stehen möglich:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
17.	Freies Sitzen möglich:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
18.	Schwäche der Gesichtsmuskulatur (z.B. fehlender Mundschluss):	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
19.	Ptoxis:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
20.	Schwäche der Halsflexoren:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
21.	Schwäche der Hüftstrecker:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
22.	Schwäche der Fußheber:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
23.	Schwäche der Handextensoren:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
24.	Scapula alata:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
25.	Kontakturen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, an welchen Gelenken:		

26.	Operationen:			
27.	Tragen einer Fußorthese:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, seit wann:			
28.	Steife Wirbelsäule:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
29.	Lumbale Hyperlordose:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
30.	Skoliose:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, Cobb Winkel:			
31.	Spondylolisthesis:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Grad nach Meyerding:			
32.	Osteopenie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unbekannt
	Wenn ja, welche Werte:			
33.	Quick Motor Function Test durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Ergebnis:			
34.	6 Minuten Gehstest durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Ergebnis:			
35.	Handkraftmessung mittels Dynamometer durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Ergebnis:			
36.	Nine Hole Peg Test durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Ergebnis:			
37.	Sonstiges Testverfahren durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, welches:			
	Ergebnis:			
38.	Muskeleigenreflexe:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> gesteigert
39.	Positives Babinski-Zeichen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	

2. Kardiale Funktion

40.	Hypertrophe Kardiomyopathie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Obstruktiv:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
41.	Dilatative Kardiomyopathie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
42.	Echokardiographie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
	IVS-d:	mm	
	LVID-d:	mm	
	LVPW-d:	mm	
	IVS-s:	mm	
	LVID-s:	mm	
	LVPW-s:	mm	
	Ejektionsfraktion:	%	
	Shortening Fraction:	%	
43.	BNP-Wert:	pg/ml	
44.	Pro-BNP-Wert:	pg/ml	
45.	Antikongestive Therapie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann Beginn:		
	Welche Medikamente:		
46.	Herzrhythmusstörung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, welche:		

47.	EKG durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
	Auffälligkeiten:		
48.	Langzeit-EKG durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:	im Alter von	
	Auffälligkeiten:		

3. Respiratorische Funktion

49.	Sauerstoffbedarf tagsüber:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
50.	Sauerstoffbedarf nachts:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
51.	Beatmung:	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> NIV	<input type="checkbox"/> Tracheostoma
	Wenn ja, seit wann:			
	Während der Nacht und am Tag:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wie viele Stunden am Tag:			
52.	Ruhedyspnoe:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	

53.	Belastungsdyspnoe:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
54.	Tagesmüdigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
55.	Lungenfunktionstestung durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
	VC _{max} im Sitzen:	(% vom Soll)	
	VC _{max} im Liegen:		
	FEV ₁ im Sitzen:	(% vom Soll)	
	Tiffeneau-Index (FEV ₁ / VC):		
	MEF 75/ 50/ 25% im Sitzen:		
	Maximaler inspiratorischer Druck P _{imax} :		
	Maximaler expiratorischer Druck P _{exmax} :		
	Peek expiratory flow im Sitzen:		
Peek cough flow:			
56.	Polysomnographie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
	Ergebnis:	saO ₂ :	pCO ₂ :
57.	Kapnographie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
	Ergebnis:	saO ₂ :	pCO ₂ :
58.	Nächtliche Hypoventilation:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
59.	Schlafapnoe:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
60.	Blutgasanalyse am Morgen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein*
	Wenn ja, wann:		
	Ergebnis arteriell:	pCO ₂ :	pH:
	Ergebnis arterialisiert:	pCO ₂ :	pH:
	Ergebnis venös:	pCO ₂ :	pH:

* wenn kein aktuelles Ergebnis vorliegt oder die Messung unter Beatmung erfolgte

4. Kognitiver Status

61.	Intelligenzquotient:	<input type="checkbox"/> < 70	<input type="checkbox"/> 71 - 79	<input type="checkbox"/> 80 - 89
		<input type="checkbox"/> 90 - 99	<input type="checkbox"/> 100 - 109	<input type="checkbox"/> 110 - 119
		<input type="checkbox"/> sonstiges:		
62.	Testpsychologische Untersuchung durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, welcher Test war der letzte und was war das Ergebnis:			
	CFT 20-R durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein
	Datum und Ergebnis:			
63.	Bestehen Verhaltensauffälligkeiten:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein
64.	Ist das Verhalten mit einem Test oder einer Checkliste erfasst worden:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, um welches Testverfahren handelte es sich:	<input type="checkbox"/> CBCL/6-18R	<input type="checkbox"/> TRF/6-18R	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
	Datum und Ergebnis:			
65.	Welche Schulform wird besucht:	<input type="checkbox"/> Regelschule	<input type="checkbox"/> Förderschule Lernbeh.	<input type="checkbox"/> Förderschule Körperbeh.
		<input type="checkbox"/> Sprachheilschule		<input type="checkbox"/> Förderschule Geistigbeh.
		<input type="checkbox"/> sonstiges: mit Integrationshelfer		
66.	Wie ist die Schulleistung:	<input type="checkbox"/> sehr gut	<input type="checkbox"/> gut	<input type="checkbox"/> befriedigend
		<input type="checkbox"/> ausreichend	<input type="checkbox"/> mangelhaft	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
67.	Bestehen Lernschwierigkeiten:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein

68.	Schule bereits abgeschlossen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
69.	Aktuelle Tätigkeit/ Ausbildung:		
70.	Grad der Behinderung:		
71.	Merkzeichen:		

5. Länge und Gewicht, Ernährung

72.	Gewicht:	kg	P
73.	Größe:	cm	P
74.	BMI:	kg/m ²	
75.	Wie erfolgt die Nahrungsaufnahme:	<input type="checkbox"/> oral	<input type="checkbox"/> per Gastrostomie
		<input type="checkbox"/> selbstständig	<input type="checkbox"/> mit Hilfe
76.	Schluckstörung: Stufe nach FOIS-G:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		kg	P
77.	Wird eine spezielle Diät eingehalten: Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
78.	Supplementierungen: Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
79.	Sonstige Besonderheiten bei Ernährung: Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
80.	Kaustörung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

81.	Karies:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Stadium:		
82.	Gastro-ösophagealer Reflux:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Fundoplicatio durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		

6. Sprach- und Hörfunktion

83.	Schwerhörigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
	Innenohrschwerhörigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Schalleitungsschwerhörigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Retrocochleäre Schwerhörigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
84.	Hörprüfung durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, mittels:	<input type="checkbox"/> BERA	<input type="checkbox"/> Tonaudiometrie	<input type="checkbox"/> sonstiges:
	Ergebnis für Hörschwellen:			
85.	Hörgeräteversorgung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, seit wann:			
86.	Gestörte Artikulation:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, inwiefern ist die Sprache beeinträchtigt:	<input type="checkbox"/> tonlos	<input type="checkbox"/> feucht	<input type="checkbox"/> nasal
		<input type="checkbox"/> heiser	<input type="checkbox"/> monoton	<input type="checkbox"/> sonstiges:
87.	Verständlichkeit der Sprache:	<input type="checkbox"/> nicht eingeschränkt	<input type="checkbox"/> leicht eingeschränkt	<input type="checkbox"/> moderat eingeschränkt
		<input type="checkbox"/> stark eingeschränkt		<input type="checkbox"/> nicht verständlich

7. Sehleistung

88.	Sehstörung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
89.	Visusminderung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
90.	Visus:			
91.	Vorliegen einer Kurzsichtigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wie stark:	Re: dpt	Li: dpt	
92.	Vorliegen einer Weitsichtigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wie stark:	Re: dpt	Li: dpt	
93.	Retinopathie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Ophthalmoskopie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
94.	Optikusatrophie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Perimetrie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
95.	Katarakt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
96.	Tragen einer Brille:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, seit wann:			

8. Zentralnervöse Beteiligung

97.	Epileptische Anfälle:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, seit wann und wie häufig: Anfallsdauer und Anfallsform:				
98.	MRT durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wann:				
	Abnormitäten zu finden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	
	Hirnatrophie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	
	Leukenzephalopathie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	
	Periventrikuläre weiße Substanz, centrum semiovale:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Periventrikuläre weiße Substanz, frontal / occipital:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Corpus callosum:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Capsula interna, posteriorer Schenkel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Capsula interna, anteriorer Schenkel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Capsula externa:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Subcortikale Bereiche:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	U-Fasern:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Decussatio:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Corticospinaler Bereich:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
Seitenventrikel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht geweitet	<input type="checkbox"/> geweitet		
4. Ventrikel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht geweitet	<input type="checkbox"/> geweitet		
Basalganglien:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm		
99.	Sonstige Auffälligkeiten:				

9. Lebensqualität

100.	Short Form 36 (Fremdbeurteilung durch die E	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
	Gesamtergebnis:		
	Körperliche Funktionsfähigkeit:		
	Körperliche Rollenfunktion:		
	Körperliche Schmerzen:		
	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung:		
	Vitalität:		
	Soziale Funktionsfähigkeit:		
	Emotionale Rollenfunktion:		
	Psychisches Wohlbefinden:		

10. Laborparameter

101.	Serum CK-Wert:	U/I im Alter von
102.	CK-MB-Wert:	U/I im Alter von
103.	rhGAA-Antikörper:	im Alter von
104.	LDH:	U/I im Alter von
105.	GOT/AST:	U/I im Alter von
106.	GPT/ALT:	U/I im Alter von

III. Verlauf (seit Beginn der EET bis zum aktuellen Status)

I. Motorische Funktion

107	Bester erreichter motorischer Meilenstein unter EET:	im Alter von	
	Ist dieser noch möglich:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn nicht, seit wann nicht mehr:		
108	Sind weitere motorische Fähigkeiten nicht mehr möglich:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, welche und seit wann:		
109	Ist das Treppensteigen erlernt worden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
110	Ist das freie Laufen erlernt worden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
111	Ist das freie Stehen erlernt worden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
112	Ist das freie Sitzen erlernt worden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
113	EMG durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, zu welchen Zeitpunkten:		
	Pseudomyotone Entladungen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Myopathische Veränderungen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Sonstige Auffälligkeiten:		

114	Alberta Infant Motor Scale durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Ergebnis:	im Alter von	
		im Alter von	
115	6 Minuten Gehstest durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Ergebnis:	im Alter von	
		im Alter von	

2. Kardiale Funktion

116.	Verbesserung der Herzfunktion unter EET:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Zeitpunkt der Verbesserung:	im Alter von	
	Wenn ja, dauerhafte Verbesserung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
117.	Normalisierung der Herzfunktion:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Zeitpunkt der Normalisierung:	im Alter von	
118.	Echokardiographie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, in welchen Intervallen:		
119.	Normalisierung des BNP-Wertes:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Zeitpunkt der Normalisierung:		
120.	Normalisierung des Pro-BNP-Wertes:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Zeitpunkt der Normalisierung:		

121.	EKG durchgeführt worden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, in welchen Intervallen:			
	Arrhythmien aufgetreten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht bekannt
	Wenn ja, wann und welcher Art:			
	Behandlung:			
	Sonstige Auffälligkeiten im EKG:			

3. Respiratorische Funktion

122.	Sauerstoffbedarf tagsüber:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, seit wann / bis wann:			
123.	Sauerstoffbedarf nachts:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, seit wann / bis wann:			
124.	Zeitweise Beatmung unter EET:	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> NIV	<input type="checkbox"/> Tracheostoma
	Wenn ja, in welchem Zeitraum:			
	Während der Nacht und am Tag:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wie viele Stunden am Tag:			
125.	Aspirationspneumonie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wie oft:			
	Mit O ₂ -Bedarf	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Mit Beatmungspflichtigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
126.	Sonstige Pneumonie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wie oft:			
	Mit Sauerstoffbedarf:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wie häufig mit Sauerstoffbedarf			
	Mit Beatmungspflichtigkeit:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wie häufig mit Beatmungspflichtigkeit:			
Sonstige Auffälligkeiten:				

127.	Lungenfunktionstestung durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, in welchen Intervallen:				
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. VC _{max} im Sitzen:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. VC _{max} im Liegen:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. FEV ₁ im Sitzen:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. Tiffeneau-Index (FEV ₁ / VC):	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. MEF 75% im Sitzen:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. MEF 50% im Sitzen:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. MEF 25% im Sitzen:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. inspiratorischer Druck p _{imax} :	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz des Verlaufes der Werte für max. expiratorischer Druck p _{emax} :	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
Tendenz des Verlaufes der Werte für max. PEF im Sitzen:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd		
Tendenz des Verlaufes der Werte für max. Peek cough flow:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd		
128.	Nächtliche Hypoventilation:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
129.	Schlafapnoe:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
130.	Polysomnographie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, in welchen Intervallen:				
	Tendenz der Werte für die saO ₂ :	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Aktuellster Wert für die saO ₂ :	%		im Alter von	
	Tendenz der Werte für pCO ₂ :	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Aktuellster Wert für pCO ₂ :	mmHg		im Alter von	
131.	Kapnographie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, in welchen Intervallen:				
	Tendenz der Werte für die saO ₂ :	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Aktuellster Wert für die saO ₂ :	%		im Alter von	
	Tendenz der etCO ₂ -Werte:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Aktuellster etCO ₂ -Wert:	mmHg		im Alter von	

132.	Bltgasanalyse:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein*	
	Wenn ja, in welchen Intervallen:				
	Tendenz der Werte für den pCO ₂ :	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Tendenz der Werte für den pH:	<input type="checkbox"/> verschlechternd	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> verbessernd	
	Aktuellstes Ergebnis arteriell:	pCO ₂ : mmHg	pH:	im Alter von:	
	Aktuellstes Ergebnis arterialisiert:	pCO ₂ : mmHg	pH:	im Alter von:	
	Aktuellstes Ergebnis venös:	pCO ₂ : mmHg	pH:	im Alter von:	

* wenn die Messung unter Beatmung erfolgte

4. Kognitiver Status

133.	Neuropsychologische Testung durchgeführt worden:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, welche Testungen und was waren die Ergebnisse (mit Datum):				
134.	Ist das Verhalten mit einem Test oder einer Checkliste erfasst worden:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, um welches Testverfahren handelte es sich:	<input type="checkbox"/> CBCL/6-18R	<input type="checkbox"/> TRF/6-18R	<input type="checkbox"/> Sonstiges:	
	Ergebnisse (mit Datum):				

5. Längen- und Gewichtsentwicklung, Ernährung

135.	Gedeihstörung unter EET:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, über welchen Zeitraum:		
136.	Spezielle Diät:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, welche und Zeitraum:		
	Auswirkung auf das Gedeihen:		
137.	Supplementierungen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, welche und Zeitraum:		
	Auswirkung auf das Gedeihen:		
138.	Schluckstörung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Niedrigste Stufe FOIS-G:	im Alter von:	
	Höchste Stufe FOIS-G:	im Alter von:	

6. Sprach- und Hörfunktion

139.	Hat sich unter EET die Hörfunktion gebessert:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht bekannt	
	Wenn ja, um wie viel dB:				
140.	Hat sich unter EET die Hörfunktion verschlechtert:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht bekannt	
	Wenn ja, um wie viel dB:				
141.	Hörschwelle bestimmt worden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
	Wenn ja, wann:				
	Ergebnis:	rechts:	links:		
142.	Aufgezeichnete Sprachaufnahme vorhanden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
	Wenn ja, von wann:				
	Verständlichkeit der Sprache:	<input type="checkbox"/> nicht eingeschränkt	<input type="checkbox"/> leicht eingeschränkt	<input type="checkbox"/> moderat eingeschränkt	
		<input type="checkbox"/> stark eingeschränkt	<input type="checkbox"/> nicht verständlich		

7. Zentralnervöse Beteiligung

143.	Älteres MRT vorhanden:	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, von wann:				
	Abnormitäten zu finden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	
	Hirnatrophie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	
	Leukenzephalopathie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	
	Periventriculäre weiße Substanz, centrum semiovale:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Periventriculäre weiße Substanz, frontal / occipital:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Corpus callosum:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Capsula interna, posteriorer Schenkel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Capsula interna, anteriorer Schenkel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Capsula externa:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Subcortikale Bereiche:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	U-Fasern:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Decussatio:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Corticospinaler Bereich:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm	
	Seitenventrikel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht geweitet	<input type="checkbox"/> geweitet	
	4. Ventrikel:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht geweitet	<input type="checkbox"/> geweitet	
Basalganglien:	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> leicht abnorm	<input type="checkbox"/> abnorm		
Sonstige Auffälligkeiten:					

8. Laborparameter, Biopsien und MRT

144.	Serum CK-Wert bei Beginn der EET: Tendenz des Verlaufes der CK-Werte unter EET:	U/l im Alter von		
		<input type="checkbox"/> steigend	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> fallend
145.	CK-MB-Wert bei Beginn der EET: Tendenz des Verlaufes der CK-Werte unter EET:	U/l im Alter von		
		<input type="checkbox"/> steigend	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> fallend
146.	rhGAA-Antikörper bei erster Messung: rhGAA-Antikörper bei folgenden Messungen: Tendenz des Verlaufes der rhGAA-Antikörper unter EET:	U/l im Alter von		
		U/l im Alter von		
		U/l im Alter von		
		U/l im Alter von		
		U/l im Alter von		
		U/l im Alter von		
		U/l im Alter von		
147.	CRIM-Status bestimmt worden: Wenn ja, was war das Ergebnis:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
		im Alter von		
148.	Immunmodulation durchgeführt: Wenn ja, mit welchen Medikamenten und über welchen Zeitraum:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
149.	Glc 4 im Urin gemessen: Wert bei Beginn der EET: Tendenz des Verlaufes der Glc 4-Werte unter EET:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
		U/l im Alter von		
		<input type="checkbox"/> steigend	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> fallend
150.	LDH bei Beginn der EET: Tendenz des Verlaufes der LDH-Werte unter EET: Aktuellster Wert:	U/l im Alter von		
		<input type="checkbox"/> steigend	<input type="checkbox"/> gleichbleibend	<input type="checkbox"/> fallend
		U/l im Alter von		

151.	GOT/AST bei Beginn der EET: Tendenz des Verlaufes der GOT- /AST-Werte unter EET: Aktuellster Wert:	U/l im Alter von	
		<input type="checkbox"/> steigend	<input type="checkbox"/> gleichbleibend <input type="checkbox"/> fallend
		U/l im Alter von	
152.	GPT/ALT bei Beginn der EET: Tendenz des Verlaufes der GPT- /ALT-Werte unter EET: Aktuellster Wert:	U/l im Alter von	
		<input type="checkbox"/> steigend	<input type="checkbox"/> gleichbleibend <input type="checkbox"/> fallend
		U/l im Alter von	
153.	Muskelbiopsie durchgeführt worden: Wenn ja, wann: Lokalisation: Färbung: Glykogenablagerungen intralysosomal: Glykogenablagerungen extralysosomal: Kalibervariationen der Muskelfasern: Autophagische Vakuolen: Vergrößerte Lysosomen: Verändertes Aussehen der kontraktilen Elemente: Sonstige Auffälligkeiten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
154.	MRT der Muskulatur durchgeführt worden: Wenn ja, wann und von welchen Muskeln: Verringertes Muskelvolumen: Ödembildung: Sonstige Auffälligkeiten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

9. Durchführung der ERT

155.	Startdosis und Frequenz der EET:			
156.	Startdatum der EET:	im Alter von		
157.	Kurzfristige Abweichung von der ursprünglichen Dosierung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, warum:			
	Dosis und Effekt:			
158.	Langfristige Abweichung von der ursprünglichen Dosierung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, warum:			
	Dosis und Effekt:			
159.	Aktuelle Dosierung und Frequenz der EET:			
160.	Aktueller Ort, an dem die Infusionstherapie durchgeführt wird:	<input type="checkbox"/> Krankenhaus	<input type="checkbox"/> Praxis	<input type="checkbox"/> Zu Hause
161.	Portimplantation:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, Zeitpunkt:			
162.	Portinfektionen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wie häufig:			
163.	Andere Portkomplikationen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, welche:			
164.	Komplikationen während Infusion:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
	Wenn ja, wie oft:			
	Art der Komplikation:			

10. Sonstiges

165.	Anzahl der Krankenhausaufenthalte**:	
	Davon aufgrund von Infektionen:	
	Frequenz der Routineuntersuchungen:	
166.	Sonstiges:	

** ausgenommen der Aufenthalte zum Erhalt der EET

IV. Historie/ Status vor Beginn der EET

I. Motorische Funktion

167.	Generalisierte Muskelschwäche:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
168.	Proximale Muskelschwäche:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
169.	Distale Muskelschwäche:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
170.	Bester erreichter motorischer Meilenstein:		
171.	EMG durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Pseudomyotone Entladungen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Myopathische Veränderungen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

2. Kardiale Funktion

172.	Hypertrophe Kardiomyopathie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Obstruktiv:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
173.	Dilatative Kardiomyopathie:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
174.	Echokardiographie durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, im Alter von:		
	IVS-d:	mm	
	LVID-d:	mm	
	LVPW-d:	mm	
	IVS-s:	mm	
	LVID-s:	mm	
	LVPW-s:	mm	
	EF:	%	
	SF:	%	
175.	BNP-Wert:	pg/ml	
176.	Pro-BNP-Wert:	pg/ml	
177.	EKG durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann:		
	Auffälligkeiten:		

3. Respiratorische Funktion

178.	Sauerstoffpflichtig:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
179.	Beatmungspflichtig:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

4. Länge und Gewicht, Ernährung

180.	Größe bei Geburt:	m . P	
181.	Gewicht bei Geburt:	kg . P	
182.	Gedeihstörung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
183.	Teilweise Sondierung von Nahrung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
184.	Komplette Sondierung von Nahrung:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
185.	Schluckschwierigkeiten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

5. Hörfunktion

186.	Audiometrie/ BERA durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, was war das Ergebnis:		

6. Diagnosestellung und Laborparameter

187.	Erstes Symptom:	<input type="checkbox"/> Probleme des Herzens	<input type="checkbox"/> Trinkschwäche, Gedeihstörung
		<input type="checkbox"/> Erniedrigter Muskeltonus	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
188.	Alter bei Symptombeginn:		
189.	Zeitpunkt der Diagnosestellung:	im Alter von	
190.	Maximaler CK-Wert:	U/l im Alter von	
191.	GOT/AST:	U/l im Alter von	
192.	GPT/ALT:	U/l im Alter von	
193.	Messung von GAA in Leukozyten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Befund:		
194.	Messung von GAA in Lymphozyten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Befund:		
195.	Messung von GAA in Fibroblasten:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Befund:		
196.	Messung von GAA im Muskel:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Befund:		
197.	CRIM-Status bestimmt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, Befund:		

198.	Immunmodulatorische Behandlung begonnen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Wenn ja, wann und womit:		
199.	Molekulargenetik durchgeführt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Mutation 1:		
	Mutation 2:		
200.	Molekulargenetischer Befund der Eltern vorhanden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
	Mutation der Mutter:		
	Mutation des Vaters:		

Abkürzungen:

EET = Enzyersatztherapie mit rekombinanter humaner α -Glucosidase, IVS = interventrikuläre Septumdicke, LVID = linksventrikuläre Innendurchmesser, LVPW = linksventrikuläre Hinterwanddicke, d = diastolisch, s = systolisch, EF = Ejektionsfraktion, SF = Shortening Fraktion, BNP = B-type-natriuretic peptide, pro-BNP = Pro-B-type-natriuretic peptide, VC = Vitalkapazität, FEV1 = expiratorische Einsekundenkapazität, MEF = mittlere Stärke des Atemstroms, PEF = maximaler expiratorischer Atemstrom, CFT20-R = Grundintelligenztest Skala 2 - Revision, CBCL/6-18R = Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen, TRF/6-18R = Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen, FOIS-G = German Version of Functional Oral Intake Scale, rhGAA-Antikörper =

Anhang 2: Fragebogen zur Heimtherapie als Behandlungsoption bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe

Heimtherapie als Behandlungsoption bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe

Rücksendeadresse / Nachfragen

Professor Andreas Hahn
Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
Zentrum Kinderheilkunde
Justus-Liebig-Universität Gießen
Feulgenstr. 10-12
D-35392 Gießen
Telefon: 0641/99-43481
Fax: 0641/99-43489
E-Mail: andreas.hahn@paediat.med.uni-giessen.de

Doktorandin Charlotte Pfrimmer
E-Mail: charlotte.pfrimmer@med.uni-giessen.de

Datum: _____

1. Allgemeines

1.	Wer füllt den Fragebogen aus:	<input type="checkbox"/> Mutter
		<input type="checkbox"/> Vater
		<input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte benennen):
2.	Initialen meines Kindes:	
3.	Geburtsdatum:	
4.	Geschlecht:	
5.	Genetischer Befund/ Mutationen:	Mutation 1: Mutation 2:
6.	Typ des Morbus Pompe:	<input type="checkbox"/> Klassisch infantil (erste Symptome vor dem 6. Lebensmonat)
		<input type="checkbox"/> Atypisch infantil (erste Symptome zwischen dem 6. und dem 12. Lebensmonat)
		<input type="checkbox"/> Juvenil (erste Symptome nach dem 12. Lebensmonat)

7.	Mein Kind muss beatmet werden:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
8.	Wenn ja, während der Nacht und am Tag:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
9.	Wenn ja, wie viele Stunden am Tag:		
10.	Mein Kind hat eine PEG (Ernährungssonde):	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
11.	Mein Kind hat einen Port (implantierter Katheter):	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
12.	Wenn ja, seit wann:		
13.	Welche Menge (Dosis) an Enzymersatztherapie (EET) erhält Ihr Kind momentan:	Insgesamt _____ mg, entspricht _____ mg/kg Körpergewicht	
14.	Wie häufig erhält Ihr Kind momentan die Infusionsbehandlung:	<input type="checkbox"/> Wöchentlich	
		<input type="checkbox"/> Alle zwei Wochen	
15.	Wann wurde mit der Infusionsbehandlung (EET) begonnen:	Datum:	
		Im Alter von:	
16.	Wo bekam Ihr Kind die ersten Infusionen:	<input type="checkbox"/> im Krankenhaus	
		<input type="checkbox"/> Sonstiges:	
17.	Wechselten Sie seitdem den Ort, an dem Ihr Kind die Infusionsbehandlung bekommt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
18.	Wohin wechselten Sie:	<input type="checkbox"/> In ein näher gelegenes Krankenhaus	

		<input type="checkbox"/> In eine Arztpraxis	
		<input type="checkbox"/> Nach Hause, in die Heimtherapie	
		<input type="checkbox"/> Sonstiges:	
19.	Wann fand dieser (erste) Wechsel statt:	Datum:	
		Im Alter von:	
20.	Wechselten Sie ein zweites Mal den Ort, an dem Ihr Kind die Infusionsbehandlung bekommt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
21.	Wohin wechselten Sie beim zweiten Mal:	<input type="checkbox"/> In ein näher gelegenes Krankenhaus	
		<input type="checkbox"/> In eine Arztpraxis	
		<input type="checkbox"/> Nach Hause, in die Heimtherapie	
		<input type="checkbox"/> Sonstiges:	
22.	Wann fand der zweite Wechsel statt:	Datum:	
		Im Alter von:	
23.	Wo findet die Infusionsbehandlung aktuell statt:	<input type="checkbox"/> im Krankenhaus	
		<input type="checkbox"/> in einer Arztpraxis	
		<input type="checkbox"/> Zu Hause	
		<input type="checkbox"/> Sonstiges:	

2. Infusionstherapie im Krankenhaus

24.	Wie viele Infusionen erhielt Ihr Kind im Krankenhaus (ungefähr):	
25.	Wie viele Infusionen sind im Krankenhaus ausgefallen:	
26.	Was waren die Gründe für die Ausfälle:	<input type="checkbox"/> Fieber
		<input type="checkbox"/> Infekt
		<input type="checkbox"/> Lungenentzündung
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme beim Transport
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme in der Familie
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme im Krankenhaus
		<input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte benennen):
27.	Wie lange mussten sie im Durchschnitt nach Ihrer Ankunft im Krankenhaus warten, bis die Infusion begonnen wurde:	Stunden
28.	Wie lange dauerte die Infusion selbst im Durchschnitt (inklusive Prämedikation, Nachlauf, Abstöpseln, etc.):	Stunden
29.	Wie lange dauerte Ihre Anreise zum Krankenhaus:	Stunden

30.	Welche Strecke mussten Sie für die Anreise zurücklegen:	km	
31.	Mit welchem Transportmittel kamen Sie ins Krankenhaus:		
32.	Angaben für die Rückreise, falls abweichend:		
33.	Traten infusionsassoziierte Reaktionen (siehe Beispiele auf den Seiten 14 & 15) auf:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
34.	Wenn ja, wie oft:		
35.	Konnte die Infusion weitergeführt werden:	<input type="checkbox"/> Ja, ohne Unterbrechung	
		<input type="checkbox"/> Ja, nach kurzer Unterbrechung	
		<input type="checkbox"/> Ja, aber es wurden noch weitere Medikamente gegeben	
		<input type="checkbox"/> Nein, nicht am gleichen Tag	
36.	Welchen Schweregrades waren die Reaktionen:	<input type="checkbox"/> Mild: Reaktion an Haut/ Schleimhaut an einer Körperstelle (z.B. Rötung oder Juckreiz)	
		<input type="checkbox"/> Moderat: Hautreaktionen an mehreren Stellen (z.B. Schwellungen, Juckreiz, Rötung) und Allgemeinreaktionen (z.B. Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Unruhe)	
		<input type="checkbox"/> Schwer: bedrohliche Allgemeinreaktion (Luftnot, Herzfrequenzveränderungen, Stuhl-/	

		Harndrang, Bewusstseineintrübung bis Bewusstlosigkeit, Schock, Atem-/ Kreislaufstillstand)
37.	Welche infusionsassoziierten Reaktionen traten auf (siehe Seiten 15 & 16, bitte zutreffende Zahlen eintragen)	

38. Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit der Infusionsbehandlung im Krankenhaus:

□-----□-----□-----□-----□
Sehr zufrieden zufrieden neutral unzufrieden sehr unzufrieden

3. Infusionstherapie bei einem niedergelassenen Arzt

39.	Erhielt Ihr Kind die Infusionstherapie bei einem niedergelassenen Arzt:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
40.	Funktion und Arbeitsplatz des niedergelassenen Arztes:	<input type="checkbox"/> Kinderarzt	
		<input type="checkbox"/> Ambulantes Versorgungszentrum	
		<input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte benennen):	
41.	Wie viele Infusionen erhielt Ihr Kind in der Arztpraxis (ungefähr):		
42.	Wie viele Infusionen sind ausgefallen:		
43.	Was waren die Gründe für die Ausfälle:	<input type="checkbox"/> Fieber	
		<input type="checkbox"/> Infekt	
		<input type="checkbox"/> Lungenentzündung	
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme beim Transport	
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme in der Familie	
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme in der Arztpraxis	
		<input type="checkbox"/> Sonstiges:	

44.	Wie lange mussten sie im Durchschnitt nach Ihrer Ankunft in der Arztpraxis warten, bis die Infusion begonnen wurde:	Stunden	
45.	Wie lange dauerte die Infusion selbst im Durchschnitt (inklusive Prämedikation, Nachlauf, Abstöpseln, etc.):	Stunden	
46.	Wie lange dauerte Ihre Anreise zur Arztpraxis:	Stunden	
47.	Welche Strecke mussten Sie für die Anreise zurücklegen:	km	
48.	Traten infusionsassoziierte Reaktionen auf:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
49.	Wenn ja, wie oft:		
50.	Konnte die Infusion weitergeführt werden:	<input type="checkbox"/> Ja, ohne Unterbrechung	
		<input type="checkbox"/> Ja, nach kurzer Unterbrechung	
		<input type="checkbox"/> Ja, aber es wurden noch weiterer Medikamente gegeben	
		<input type="checkbox"/> Nein, nicht am gleichen Tag	
51.	Welchen Schweregrades waren die Reaktionen:	<input type="checkbox"/> Mild: Reaktion an Haut/ Schleimhaut an einer Körperstelle (z.B. Rötung oder Juckreiz)	
		<input type="checkbox"/> Moderat: Hautreaktionen an mehreren Stellen (z.B. Schwellungen, Juckreiz, Rötung) und Allgemeinreaktionen (z.B. Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Unruhe)	

		<input type="checkbox"/> Schwer: bedrohliche Allgemeinreaktion (Luftnot, Herzfrequenzveränderungen, Stuhl-/Harndrang, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis Bewusstlosigkeit, Schock, Atem-/Kreislaufstillstand)
52.	Welche infusionsassoziierten Reaktionen traten auf: (siehe Seiten 15 & 16, bitte zutreffende Zahlen eintragen)	

53. Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit der Infusionsbehandlung bei einem niedergelassenen Arzt:

Sehr zufrieden zufrieden neutral unzufrieden sehr unzufrieden

4. Infusionstherapie zu Hause

54.	Erhielt Ihr Kind die Infusionstherapie zu Hause:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
55.	Wie viele Infusionen erhielt Ihr Kind zu Hause (ungefähr):		
56.	Wie viele Infusionen sind ausgefallenen/ ausgelassenen worden:		
57.	Was waren die Gründe für die Ausfälle:	<input type="checkbox"/> Fieber	
		<input type="checkbox"/> Infekt	
		<input type="checkbox"/> Lungenentzündung	
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme in der Familie	
		<input type="checkbox"/> Organisatorische Probleme des Pflegedienstes	
	<input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte benennen):		
58.	Wie lange dauerte die Infusion selbst im Durchschnitt (inklusive Prämedikation, Nachlauf, Abstöpseln, etc.):		
59.	Traten infusionsassoziierte Reaktionen auf:		
60.	Wenn ja, wie oft:		
61.	Konnte die Infusion weitergeführt werden:	<input type="checkbox"/> Ja, ohne Unterbrechung	
		<input type="checkbox"/> Ja, nach kurzer Unterbrechung	

		<input type="checkbox"/> Ja, aber es wurden noch weiterer Medikamente gegeben	
		<input type="checkbox"/> Nein, nicht am gleichen Tag	
62.	Welchen Schweregrades waren die Reaktionen:	<input type="checkbox"/> Mild: Reaktion an Haut/ Schleimhaut an einer Körperstelle (z.B. Rötung oder Juckreiz)	
		<input type="checkbox"/> Moderat: Hautreaktionen an mehreren Stellen (z.B. Schwellungen, Juckreiz, Rötung) und Allgemeinreaktionen (z.B. Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Unruhe)	
		<input type="checkbox"/> Schwer: bedrohliche Allgemeinreaktion (Luftnot, Herzfrequenzveränderungen, Stuhl-/Harndrang, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis Bewusstlosigkeit, Schock, Atem-/Kreislaufstillstand)	
63.	Welche infusionsassoziierten Reaktionen traten auf: (siehe Seiten 15 & 16, bitte zutreffende Zahlen eintragen)		
64.	Kam es bei der Infusion zu Hause zu so starken infusionsassoziierten Reaktionen, dass Sie den Notarzt rufen mussten?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
65.	Wenn ja, bitte beschreiben Sie die Situation:		

	(kam der Notarzt zu Ihnen nach Hause oder sind Sie ins Krankenhaus gefahren, wie lange mussten Sie im Krankenhaus bleiben, was wurde gemacht)	
66.	Wenn ja, wie häufig kam das vor:	
67.	Warum wird die Infusionsbehandlung nicht (mehr) im Krankenhaus durchgeführt?	<input type="checkbox"/> Mein Kind fühlt sich in häuslicher Umgebung wohler
		<input type="checkbox"/> Schwierigkeiten bei der Terminkoordination
		<input type="checkbox"/> Die Anfahrt zum Krankenhaus ist zu weit/ teuer
		<input type="checkbox"/> Der Zeitaufwand der Therapie im Krankenhaus ist zu groß
		<input type="checkbox"/> Die Therapie im Krankenhaus ist eine zu starke Belastung für die Familie
		<input type="checkbox"/> Probleme bei der Organisation der Kinderbetreuung
		<input type="checkbox"/> Sonstiges:
68.	Warum wollen Sie die Infusionsbehandlung zu Hause erhalten:	<input type="checkbox"/> Geringere psychische Belastung durch die Erkrankung
		<input type="checkbox"/> Geringere soziale Belastung durch die Erkrankung

		<input type="checkbox"/> Verbesserte Wahrung der Bedürfnisse <input type="checkbox"/> Bessere pflegerische Betreuung <input type="checkbox"/> Weniger/ keine Einschränkung im Alltag <input type="checkbox"/> Vergleichbares/ besseres Gefühl der Sicherheit <input type="checkbox"/> Sonstiges:
69.	Wer hat initiiert, dass die Therapie zu Hause stattfindet:	<input type="checkbox"/> Wir (Eltern) <input type="checkbox"/> Die Ärzte/ das Personal im Krankenhaus <input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte benennen):

70. Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit der Infusionsbehandlung zu Hause:

 Sehr zufrieden zufrieden neutral unzufrieden sehr unzufrieden

Herzlichen Dank für ihre Mühen!

Erläuterung der Abkürzungen

EET: Enzyersatztherapie mit rekombinanter humaner α - Glucosidase

IAR: Infusionsassoziierte Reaktionen

Art der Infusionsassoziierten Reaktion (Nebenwirkungen, die während oder in den Stunden nach der Infusion auftreten)

Systemorganklasse	Unerwünschtes Ereignis
Erkrankungen des Immunsystems	1. Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	2. Erregung 3. Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	4. Muskelzittern 5. Schwindel 6. Kribbeln, Pelzigkeit, Taubsein 7. Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	8. Bindehautentzündung
Herzkrankungen	9. Sehr hoher Puls 10. Herzstillstand 11. Sehr niedriger Puls
Gefäßerkrankungen	12. Erröten 13. Blässe 14. Hoher Blutdruck 15. Niedriger Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege und des Brustrums	16. Atemlosigkeit, Kurzatmigkeit 17. Husten 18. Engegefühl im Hals 19. Atemstillstand 20. Atemnot 21. Keuchen

	22. Schwellungen im Rachen- oder Halsbereich
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	23. Erbrechen 24. Würgereflex 25. Übelkeit 26. Durchfall 27. Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut	28. Urtikaria (Quaddeln und Juckreiz) 29. Hautausschlag 30. Rötung der Haut 31. Juckreiz oder Missempfindung 32. Vermehrter Tränenfluss 33. Starkes Schwitzen
Erkrankungen der Muskulatur und des Bindegewebes	34. Muskelkrämpfe 35. Muskelzuckungen 36. Muskelschmerzen 37. Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Niere und der Hamwege	38. Nephrotisches Syndrom (erhöhtes Eiweiß im Urin und erniedrigtes Eiweiß im Blut)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39. Fieber (>38.5 C) 40. Reizbarkeit 41. Schüttelfrost 42. Beklemmungen in der Brust 43. Ödem (Schwellung) an Armen oder Beinen 44. Schwellung im Gesicht 45. Müdigkeit 46. Hitzegefühl 47. Kälte der Gliedmaßen 48. Schmerzen an der Infusionsstelle 49. Schwellung an der Infusionsstelle 50. Verhärtung an der Infusionsstelle
Untersuchungen	51. Verminderte Sauerstoffsättigung

Anhang 3: Long-Term Outcome of Infantile Onset Pompe Disease Patients Treated with Enzyme Replacement Therapy - Data from a German-Austrian Cohort

Journal of Neuromuscular Diseases 11 (2024) 167–177
DOI 10.3233/JND-230164
IOS Press

167

Research Report

Long-Term Outcome of Infantile Onset Pompe Disease Patients Treated with Enzyme Replacement Therapy - Data from a German-Austrian Cohort

Charlotte Pfrimmer^{a,*}, Martin Smitka^b, Nicole Muschol^c, Ralf A. Husain^d, Martina Huemer^e, Julia B. Hennermann^f, Rahel Schuler^g and Andreas Hahn^a

^aDepartment of Child Neurology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

^bChildren's Hospital, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Dresden, Germany

^cDepartment of Pediatrics, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany

^dCentre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^eDepartment of Pediatrics, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Austria and Division of Metabolism, Children's Research Center and University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

^fVilla Metabolica, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

^gDepartment of General Pediatrics and Neonatology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

Accepted 27 October 2023

Pre-press 27 November 2023

Published 2 January 2024

Abstract.

Background: Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human α -glucosidase alfa (rhGAA) was approved in Europe in 2006. Nevertheless, data on the long-term outcome of infantile onset Pompe disease (IOPD) patients at school age is still limited.

Objective: We analyzed in detail cardiac, respiratory, motor, and cognitive function of 15 German-speaking patients aged 7 and older who started ERT at a median age of 5 months.

Results: Starting dose was 20 mg/kg biweekly in 12 patients, 20 mg/kg weekly in 2, and 40 mg/kg weekly in one patient. CRIM-status was positive in 13 patients (86.7%) and negative or unknown in one patient each (6.7%). Three patients (20%) received immunomodulation. Median age at last assessment was 9.1 (7.0–19.5) years. At last follow-up 1 patient (6.7%) had mild cardiac hypertrophy, 6 (42.9%) had cardiac arrhythmias, and 7 (46.7%) required assisted ventilation. Seven patients (46.7%) achieved the ability to walk independently and 5 (33.3%) were still ambulatory at last follow-up. Six patients (40%) were able to sit without support, while the remaining 4 (26.7%) were tetraplegic. Eleven patients underwent cognitive testing (Culture Fair Intelligence Test), while 4 were unable to meet the requirements for cognitive testing. Intelligence quotients (IQs) ranged from normal (IQ 117, 102, 96, 94) in 4 patients (36.4%) to mild developmental delay (IQ 81) in one patient (9.1%) to intellectual disability (IQ 69, 63, 61, 3x < 55) in 6 patients (54.5%). White matter abnormalities were present in 10 out of 12 cerebral MRIs from 7 patients.

*Correspondence to: Charlotte Pfrimmer, Department of Child Neurology, Justus-Liebig-University Gießen, Feulgenstraße 10-12, 35392 Gießen, Germany. Tel.: +49 641 9854381; Fax: +49

641 9854389; E-mail: charlotte.pfrimmer@med.uni-giessen.de.

Conclusion: Substantial motor, cardiac, respiratory, and cognitive deficits are frequent in IOPD long-term survivors who started ERT before 2016. The findings of this study can be valuable as comparative data when evaluating the impact of newer treatment strategies including higher enzyme dosage, immunomodulation, modified enzymes, or early start of treatment following newborn screening.

Keywords: Infantile onset Pompe disease, prognosis, long-term outcome

INTRODUCTION

Pompe disease is a rare metabolic myopathy caused by biallelic mutations in the acid α -glucosidase (GAA) gene, resulting in reduced activity of the lysosomal enzyme GAA with consecutive accumulation of glycogen and impaired autophagy [1]. In infantile-onset Pompe disease (IOPD) GAA activity is less than 1% and patients typically present with muscular hypotonia, creatinine kinase (CK) elevation and severe hypertrophic cardiomyopathy (HCM) during the first 6 months of life [1]. IOPD is rapidly progressive and survival among untreated patients beyond the age of 18 months is exceptional [2]. Pivotal studies in 2006 demonstrated significantly improved survival, cardiac and motor outcome in IOPD patients receiving enzyme replacement therapy (ERT), suggesting that an early start of ERT yields better results, and indicating that the response to ERT is variable [3–5]. While some patients died as early as untreated subjects despite a timely start of ERT, others achieved motor milestones similar to their healthy peers [6–8]. In 2010 a negative cross reactive immunologic material (CRIM-negative) status reflecting no production of GAA protein at all and high sustained antibody titers against the recombinant human enzyme have been identified as poor prognostic factors [9–11]. With prolonged survival, it also became evident that IOPD is a multisystemic disorder, hampering swallowing, speech, hearing, and cognitive function; furthermore motor and respiratory status often deteriorate gradually even despite an initially good response to ERT [6, 7, 12–14].

Limited effects of ERT and identification of negative outcome predictors led to treatment modifications in recent years such as variations of ERT dosage and frequency, immunomodulation, and implementation of newborn screening in some countries [11, 15–17]. Real-world studies from different countries have reported longer follow-up data with regard to motor and respiratory function, while other investigations have analyzed specific aspects of IOPD such as cardiac and cognitive function in older children [14, 18]. However, more than 15 years after

approval of ERT knowledge about the problems and symptoms of school aged IOPD patients is still poor [12, 14, 18, 19]. The purpose of this study was to assess comprehensively the clinical status of German-speaking IOPD patients with an age of 7 years and older. This data can provide a basis for analyzing the efficacy of different treatment strategies including newborn screening, immunomodulation, increased ERT dosage, and next generation enzymes, aiming to further improve the prognosis of IOPD.

PATIENTS AND METHODS

15 patients (6 female) born before February 2015 were enrolled by 6 German and 1 Austrian center. Inclusion criteria were a confirmed diagnosis of IOPD based on reduced GAA activity, pathogenic variants on both alleles of the GAA gene, HCM at time of diagnosis demonstrated by echocardiography, and onset of clinical symptoms before the age of 6 months. The parents of all patients and if appropriate the patients themselves gave formal written consent for participation. The study was approved by the local ethics committee of the medical faculty of the University of Giessen, Germany (AZ 85/20). Data acquisition took place from June 2020 to January 2022.

A questionnaire was designed containing items related to cardiac and ventilatory status, Cross Reactive Immuno-stained Material (CRIM) status, immunomodulation, antibody titers if available, enzyme dosage applied, motor function (on the basis of WHO motor development milestones), hearing, vision, type of school attended, feeding method and other complications related to disease or ERT.

All patients were examined by one of the authors (13 by CP and 2 by MH) at last follow-up. Motor function was assessed using the Nine-Hole Peg Test (9-HPT), the Six-Minute Walk Test (6-MWT) [20] and the Quick Motor Function Test (QMFT). The 9-HPT is a standardized quantitative assessment of fine motor function, results are given as z-scores [21]. The Quick Motor Function Test (QMFT) com-

prising 16 items is a tool specially designed and validated for Pompe disease. Results are expressed as percentage of the maximum achievable score (100%, reflecting normal motor function) [22]. A conversation was recorded on video and articulation was classified qualitatively (no speech - substantially reduced speech intelligibility - slightly reduced speech intelligibility - normal speech intelligibility). Health-related quality of life was assessed using the parental version of the Short-Form36-Health Survey (SF-36). The maximum achievable score of this test is 100 after transformation of the raw data. Values between 0 and 100 represent the percentage of the highest possible health-related quality of life [23]. Cognitive function was assessed using the Culture Fair Intelligence Test (CFT) 1-R for children younger than 9 years and the CFT 20-R for children 9 years or older. The CFT is a nonverbal intelligence test designed to be free of cultural bias [24, 25]. The normal range is characterized by an average score of 100 with a standard deviation (SD) of 15. An IQ between 84 and 70 indicates mild developmental delay, and a score below 70 reflects intellectual disability. Magnetic resonance imaging (MRI) data of the brain were analyzed if available. MRIs (including T1-weighted, T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery images) were scored by assessing white matter changes in several anatomical regions as proposed by Ebbink et al. [14].

Statistical analysis

Normal distribution was tested by the Kolomogorov-Smirnov-Test. Since many variables were not normally distributed, all continuous variables are presented as median values and range. Categorical data are presented as percentages. Ventilatory-free survival and gastrostomy-free survival were depicted as Kaplan-Meier graphs.

RESULTS

Median age at onset of symptoms was 1.0 months (range 0.0–5.0), at diagnosis 4.5 months (range 1.0–31.0), and at start of ERT 5.0 months (range 1.5–31.0). Median time interval between diagnosis and start of ERT was 0.5 months (range 0.0–4.0). Three CRIM-positive patients (20%) received immunomodulation. One patient was immunomodulated after repeated allergic reactions shortly after starting ERT, another one due to his advanced age of 5 months at diagnosis and a severely

reduced general condition. A third patient underwent immunomodulation at the age of 12 years due to high sustained antibody titers. Table 1 shows demographic, genetic, and therapeutic data (ERT dosage and immunomodulation), and infusion associated allergic reactions (IAR) of each patient. At the beginning of ERT all patients had increased serum CK values (range 420–2600 U/l) and HCM (left ventricular mass index value >64 g/m²). Eleven infants (73.3%) had not achieved any motor milestone while 4 (26.6%) could turn around. Six infants (40%) were fed by naso-gastric tubes.

Follow-up

Motor development

All children gained motor skills and learned to sit independently and to crawl. Seven (46.7%) reached independent ambulation at a median age of two years (range 1.2–2.2). Two lost the ability to walk at age 3 and 7 years, respectively. Figure 1 depicts the best motor function achieved at age 2 and 4 years, and at last follow-up. Median age at last clinical examination was 9.1 years (range 7.0–19.5). Six patients (40%) were sitting without support while the remaining 4 (26.7%) had lost all motor skills and had become tetraplegic at a median age of 3.0 years (range 2.1–8.3). Table 2 summarizes the patients' clinical outcomes. Patient 8 was tetraplegic and needed assisted ventilation from the age of 2 years on, and it was decided not to adjust further the enzyme dosage to increasing weight. He died at the age of 9.4 years, 4 months after inclusion in the study, due to unstopable bleeding from his tracheostoma. All remaining patients are still alive at the time of manuscript preparation.

Cardiac status

Cardiac hypertrophy normalized in all children. However, patient 8 developed again progressive biventricular hypertrophy at approximately 6 years of age. Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome was diagnosed in 5 patients (35.7%) and supraventricular tachycardia (SVT) was documented in another 2 (14.3%).

Ventilatory status

At last examination 8 patients (53.3%) were free of any ventilatory support, 2 (13.3%) needed non-invasive ventilation during sleep (NIV) and 5 (33.3%) were ventilated via tracheostomy. Median age at start of assisted ventilation was 5 years (range 1.7–10.8).

Table 1
Synopsis of demographic, genetic and therapeutic data

Patient/ Gender	Genotype*	CRIM- Status	Age at symptom onset (months)	Age at diagnosis (months)	Age at start of ERT (months)	Dosage at start of ERT	Age at dose increase to 20mg/kg cw (months)	Age at dose increase to 40mg/kg cw (months)	Current ERT dosage	Anti-rh GAA anti-bodies at last visit	Immuno- modu- lation	Severe IAR
1/ f	c.(1030G>A), (1551+1G>C)	NA	3.5	5	7	1	31		2	NA	No	No
2/ m	c.(307T>G), (307T>G)	+	3	5	6	2	12	18	3	Neg	Yes	No
3/ m	c.(1798C>T), (1798C>T)	+	5	20	20	1	25		2	Neg	No	No
4/ f	c.(525del), (670C>T)	+	0.5	1.5	2	1		68	3	1:3200	Yes	Yes
5/ m	c.(784G>A), (1933G>A)	+	0	3	4	1	11		2	Neg	No	No
6/ m	c.(896T>C), (896T>C)	+	0	1.5	2.5	3		48.5	3	NA	No	No
7/ m	c.(1548G>A), (1557G>A)	+	5	5	5.5	1		28.5	3	Neg	No	No
8/ m	c.(1548G>A), (1844G>A)	+	1	2	2	1			1	<1:100	No	No
9/ m	c.(896T>C), (896T>C)	+	0	1	1.5	1		51	3	Neg	No	Yes
10/ f	c.(307T>G), (1655T>C)	+	4	31	31	1		79	3	Neg	No	No
11/ m	c.(207dupA), (2078dupA)	-	4	4.5	5	1	55	124	3	Neg	No	No
12/ f	c.(IVS07A>G), (IVS07A>G)	+	2	3	4	1			1	Neg	No	No
13/ f	c.(784G>A), (1507del)	+	1	6	6	2			1	1:12800	Yes	No
14/ f	c.(1799G>A), (2481+102 2646+31del)	+	0.5	3	5	1	37		2	NA	No	No
15/ m	c.(IVS17+102 1VS18+31, 1465G>T)	+	0.5	9	13	1			1	NA	No	No

*NM_000152.5 was used as a reference sequence for GAA mRNA, + = CRIM-positive; - = CRIM-negative; dosage of ERT: 1 = 20 mg/kg biweekly, 2 = 20 mg/kg weekly, 3 = 40 mg/kg weekly; Neg = negative; NA = not available; IAR, infusion associated reaction.

Table 2
Summary of key clinical findings present at last follow-up

Patient/ Gender	Age at last assessment (years)	Motor status Best Current (age in years at loss)	6-MWT, z-score (based on age)	QMFT (%) dominant hand, z-score	9-HPT hand, z-score	Cardiac rhythm abnor- mality	Assisted ventilation (age in years at start)	Feeding/ nutrition method	Weight below the 3rd per-centile	IQ	Scoring of brain MRI, stage of white matter changes	Baseline Serum CK (U/l)	Serum CK at last visit (U/l)
1/ w	7.0	Sitting (2,6)	NA	0%	NA	WPW	+ i.(2,6)	TF		NA	NA	1120	1915
2/ m	7.0	Sitting	NA	20%	3.5	SVT, WPW	-	TF		63	1	831	1655
3/ m	7.1	Climbing stairs	225m, -5.6	73%	-0.1	-	-	Oral		94	1	1132	821
4/ w	7.2	Climbing stairs	NA	48%	5.7	WPW	-	Oral		61	3	505	1895
5/ m	7.3	Climbing stairs	252m, -5.2	64%	0.4	-	-	Oral		81	NA	992	571
6/ m	7.8	Sitting	NA	20%	4.1	-	-	Oral + TF		<55	2	588	535
7/ m	9.0	Sitting	NA	38%	1.0	-	-	Oral		117	NA	2600	1307
8/ m	9.1	Sitting (2,0)	NA	0%	NA	WPW	+ i.(1,7)	TF		NA	NA	635	478
9/ m	9.1	Walking (2,6)	NA	22%	2.4	SVT	+ i.(4,3)	TF		<55	NA	1103	1494
10/ w	9.11	Climbing stairs	200m, -7.7	48%	2.0	-	-	Oral	x	96	0	1984	820
11/ m	10.9	Walking (7,0)	NA	23%	5.6	WPW	+ n.-i. (7,0)	Oral	x	<55	2	647	892
12/ w	12.3	Climbing stairs	373m, -5.0	48%	NA	-	-	Oral	x	69	NA	420	1066
13/ w	13.6	Sitting (8,0)	NA	0%	NA	-	+ i.(7,6)	TF		NA*	NA	2226	439
14/ w	17.1	Sitting (4,0)	NA	0%	NA	NA	+ i.(5,0)	TF	x	NA	NA	980	NA
15/ m	19.5	Sitting	NA	5%	7.4	-	+ n.-i. (10,10)	Oral + TF		102	1	1103	430

NA, not assessed; QMFT, Quick Motor Function Test; 9-HPT, Nine Hole Peg Test; WPW, Wolff-Parkinson-White syndrome; SVT, supraventricular tachycardia; +, i., invasive ventilation; +, n.-i., non-invasive ventilation; -, no ventilation; TF, tube feeding; *, stopped test due to exhaustion.

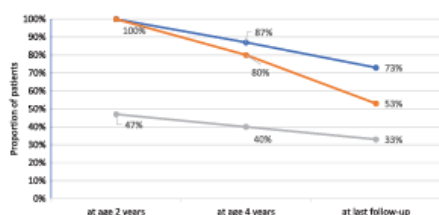


Fig. 1. Best motor function over time in 15 IOPD patients age 7 years or older. Blue line reflects percentage of patients sitting without support, orange line mirrors percentage of patients crawling and grey line reflects percentage of ambulatory patients.

Supplemental Figure 1 depicts ventilator-free and gastrostomy-free survival of the patient cohort. No correlation was found between age at treatment initiation and the need for ventilation or loss of ambulation.

Feeding methods/ Nutritional status

Eight children (53.3%) were solely fed orally; including one patient who was temporarily fed via a gastrostomy for 3 years. Eight patients underwent percutaneous gastrostomy at a median age of 3 years (range 9 months–12 years). Three children (20%) had a BMI below the 3rd and 3 below the 10th percentile.

Hearing, speech, vision and school performance

Hearing loss (≥ 40 dB) was detected in 8 out of 12 patients (66.7%). Sensorineural hearing loss was found in 5 (62.5%), combined conductive and sensorineural hearing loss in 2 (25%), and combined conductive and retro cochlear hearing loss in 1 patient (12.5%). Hearing aids were used by 4 patients. Facial muscle weakness and/or speech problems were present in all patients, 13 (86.7%) had ptosis. Speech intelligibility was not impaired in 2 patients (13.3%: patients 10, 7), slightly reduced in 6 (40%: patients 3, 4, 5, 6, 12, 15) and substantially reduced in 5 (33.3%: patients 1, 2, 9, 11, 13). The remaining 2 (13.3%: patients 8, 14) could not speak at all. Visual abnormalities were detected in 8 children (myopia in 3 patients and hyperopia in 5 with additional strabismus in 2). One patient successfully completed secondary school and is currently in his 3rd year of apprenticeship, 4 children (26.7%) attended a regular school, 3 of them had a full-time paraprofessional providing support for their physical needs, 5 children (33.3%) attended a special school for physically handicapped, one patient (6.7%) was homeschooled online, and the remaining 4 (26.7%) did not attend any school (2 were

deferred from school attendance for one year due to Pompe disease and 2 were not yet sent to school because of the COVID-19 pandemic).

Motor function at last follow-up

The median QMFT score was 14 ($\pm 21.9\%$, range 0–73.4%) and the median z-score for the additional time required for the 9-HPT was 3.8 (range -0.12 –7.4) with the dominant hand and 6.7 (range 0.7–178.5) with the non-dominant hand. Joint contractures were evident in 13 patients (86.7%). The 6-MWT was completed by 4 patients (the fifth ambulatory patient had recently suffered a tibial fracture and was not yet able to walk again for 6 minutes). The median distance walked was 262.5 m (range 200 m–373 m), the z-score based on height was -5.3 and based on age was -5.4 .

Cognitive function at last follow-up

Eleven patients underwent cognitive testing. IQ scores ranged from normal development (IQ 117, 102, 96, 94) in 4 children (36.4%) to mild developmental delay (IQ 81) in one (9.1%) to intellectual disabilities (IQ 69, 63, 61, $3x < 55$) in 6 patients (54.5%). Three patients (20%) were unable to meet the requirements for the standardized testing and one patient (6.7%) terminated the test early due to exhaustion.

White matter abnormalities

Twelve cMRI examinations were performed in 7 patients. The patients' ages at the time of MRI ranged from 1.1 to 9.2 years. Four patients had one, and three had two to four MRIs. MRI findings are shown in Supplemental Table 2. White matter hyperintensities were found in 10/12 MRIs from 6 patients, enlarged lateral ventricles in 3 MRIs from 2 patients, abnormalities of the basal ganglia in 2 MRIs from one patient (at age 7.3 and 8.2 years).

Quality of life

The SF-36 was completed by 14 parents (Fig. 2). Values of the sum scale physical health were below the normal mean in 13 (92.9%) patients. The largest negative deviation with -90.2 points was in the "Physical functioning" subscale, whereas the largest positive deviation was in "Mental Well-being" subscale.

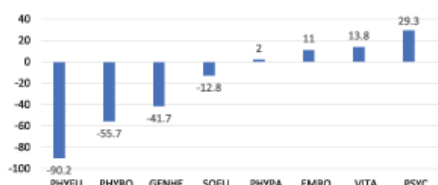


Fig. 2. Quality of life in 14 IOPD patients 7 years or older shown as deviations from the normal mean for different domains of the SF-36. PHYFU, Physical functioning; PHYRO, Physical Role Function; GENHE, General Health Perception; SOFU, Social Functioning; PHYPA, Physical Pain; EMRO, Emotional Role Function; VITA, Vitality; PSYC, Psychological Well-Being

ERT dosing regimen

To determine the impact of different dosing regimens on motor and respiratory outcome, we compared patients who remained on the recommended standard dose during the whole observational period (20 mg/kg eow, $n=4$) with subjects who received from the outset or were switched to an intermediate dose (20 mg/kg ew or 40 mg/kg eow, $n=4$), and individuals who were treated from the start or were changed to a high dose (40 mg/kg ew, $n=7$) (Supplemental Table 3). This showed that 3 patients who continued to receive the standard dose lost previously acquired motor milestones and required ventilatory support, while 2 out of 4 patients receiving an intermediate dose lost motor milestones and needed ventilatory support. By contrast, none of the 7 patients treated with a high dose lost an achieved motor milestone or had to be ventilated.

DISCUSSION

The purpose of this study was to analyze clinical status and quality of life in long-term surviving IOPD patients; i.e. in 15 subjects who started ERT before 2016. At last follow-up, approximately two thirds were non-ambulant, more than one-third had cardiac arrhythmias, and about half of the patients were ventilator dependent. In addition, about 50% had substantial speech, hearing and nutritional problems. Moreover, cognitive problems reflected by IQ values below the normal range or incapability to perform standardized testing was found in two thirds. The most important finding was the high morbidity among the long-term survivors, with the majority experiencing secondary deterioration of motor and

respiratory functions after an initial improvement with ERT, which negatively affected their physical quality of life.

In this study, almost half of the patients achieved the ability to walk independently, however, 2 became wheelchair-dependent later. Overall, nearly 50% of our patients lost an achieved motor milestone during the course of disease. These results are consistent with real-world studies examining motor function in larger cohorts of younger IOPD patients [6–8]. They are also in line with a recent retrospective European multicenter cohort study with 86 patients showing that about 50% reaching an age of 18 months learned to walk, while at age 15 years and older only 30% were still ambulant. Our results are also consistent with the findings of Spiridigliozzi et al. who found that 6 out of 11 patients were ambulatory at a median age of 11.1 years. In contrast, a study by Ebbink et al. reported that only 2 out of 11 (18.2%) patients older than 7 years were able to walk at the last examination [14, 26]. This discrepancy could be explained by a higher rate of CRIM positive patients in our cohort and the one examined by Spiridigliozzi et al. (100% CRIM-positive).

In the current study respiratory function deteriorated in half of the patients and one-third required invasive ventilation at last follow-up. This proportion is slightly lower than observed in a cohort of 17 IOPD patients aged 7.7–17.8 years (50%) [14], but is quite similar to the proportion of 35.7% in the cohort of 14 patients with an age between 1.4–14.5 years published by van Capelle et al. [18].

Our cohort was too small to draw precise conclusions on the effect of ERT dosage on motor and respiratory outcome. However, the observation that no patient treated with a high ERT dose (40 mg/kg ew) experienced a loss of motor milestones or needed to be ventilated is consistent with the study of Ditters et al. who found a positive effect of high dose ERT on survival and motor function when analyzing a larger cohort of IOPD patients [16].

Data about feeding methods and nutritional status in older children with IOPD are lacking. In our patients more than 50% were at least partially fed via gastrostomy, and none of the remaining patients could take solid foods without restrictions. In addition, nearly half of the patients had body weights and BMI values below the 10th, and one fifth below the 3rd percentile, demonstrating that nutrition and weight gain remain problematic at school age.

Speech was analyzed thoroughly by van Gelder and colleagues in younger IOPD patients. Four out

of 11 patients could speak at least 10 words. All had impaired articulation with hypernasal resonance and reduced speech intelligibility [27]. Hearing was assessed by several authors [28–31]. In a Dutch study, almost 90 % of IOPD infants were found to have sensorineural hearing loss that did not worsen during follow-up [30], while this percentage was lower in two Taiwanese studies (31 % and 60 %) [15, 32]. In the present study, approximately 50% of school-aged IOPD patients had moderate hearing loss. This supports the assumption that hearing loss is rather non-progressive in IOPD. Speech intelligibility was significantly impaired or even completely lost in the majority of our patients, thus corroborating the findings of former studies and highlighting that communication is considerably impaired in IOPD patients at school age [27].

Cognitive problems in a patient with IOPD were first reported in 2010 [29]. While earlier studies examining small cohorts of pre-school children suggested that neurocognitive development is normal or only mildly delayed [15, 31, 33], recent investigations assessing mental status in school-aged children found that IQs ranged from normal to intellectual disability [14, 26]. Moreover, repeated testing disclosed an unequivocal cognitive decline in some patients, whereas IQ values remained stable in others [14]. In our cohort, two thirds of patients had a below average IQ or could not be tested at all. Mental problems as observed in our cohort are in line with other studies stating a heterogeneous profile of cognitive impairment in IOPD patients in older age. The finding of white matter abnormalities in almost all of our patients undergoing MR imaging is in line with others [15, 19, 34] documenting progressive leukoencephalopathy in long-term surviving children with IOPD.

In this study, we investigated IOPD patients who started treatment prior to 2016. In almost all our patients the initial rhGAA dosage was 20 mg/kg every other week as recommended at that time. In the meantime, management has changed. The limited effects of ERT observed in many IOPD patients using the approved dosage has led to administration of higher doses of up to 40 mg/kg every week in many centers worldwide [6–8, 16, 35–37]. This approach is supported by a recent multicenter cohort study including 116 IOPD patients, confirming that a high dosage of 40 mg/kg per week significantly improves patient survival and proportion of patients achieving walking abilities [16].

An immune tolerance induction protocol used for prophylaxis to preempt immune response in ERT naïve patients was first reported in 2009 [38] and the favorable effects of immunomodulation on survival and walking ability in an ERT naïve-setting were recently confirmed [39]. A negative CRIM status is associated with an increased likelihood of developing high sustained antibody titers (HSAT) and a poorer clinical outcome [8, 10, 11]. In our study, CRIM status determination was positive in the majority of patients (86.7%). Immunomodulation was performed in three subjects. GAA antibody titers were not monitored on a regular basis in most of them. Overall, it can be assumed that greater knowledge about immunogenicity problems and increased experience with immunomodulation has led to an improved outcome of IOPD patients starting treatment today.

Trials on ERT efficacy in IOPD suggested that early treatment leads to better outcomes [3, 4]. Taiwan pioneered new born screening (NBS) for Pompe disease [15]. Comparing Taiwanese data with real world data from countries without NBS reveals superior results in ventilator-free survival and motor function, even when considering a specific genetic Taiwanese background [12, 15]. To date NBS in Pompe disease is performed in an increasing number of countries (Taiwan, Japan, and a growing number of US states) [40, 41] and there is hope to replicate Taiwan's promising results in other patient populations [42].

As the long-term results of alglucosidase alfa are still not optimal, new enzyme preparations such as cipaglucosidase alfa and avalglucosidase alfa have been developed to improve receptor targeting and enzyme uptake [43–47]. In the Mini-COMET study, 16 IOPD patients who had inadequate response or motor function regression on alglucosidase alfa were switched to avalglucosidase alfa. Motor function improved or stabilized in all 10 patients receiving avalglucosidase alfa 40 mg/kg every other week [49]. The ongoing open label multicenter Baby-COMET study analyzes the efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of avaglucosidase alfa in treatment-naïve IOPD patients (NCT04910776). Currently, the approval status of avalglucosidase alfa is variable. The drug has received US approval for the treatment of patients one year and older with LOPD, while it is authorized for all patients with Pompe disease (IOPD and LOPD) in Germany and Austria since 2021 [48]. In summary, the development of next-generation enzymes has the potential to increase the efficacy in treating patients with IOPD.

Our study has some limitations. The group of patients analyzed was relatively small and an ascertainment bias cannot be excluded. Although all physical examinations, as well as motor and cognitive testing, were performed by 2 single examiners at the last follow-up, some data are retrospectively collected from the medical records. In addition, beside CK no biomarkers were determined on a regular basis in our cohort. Especially measurement of urinary Glc4 (Hex4), a glycogen-derived glucose tetrasaccharide reflecting abnormal glycogen storage, which is now recommended by some authors for assessing response to ERT in IOPD could not be measured [50–52]. Muscle magnetic resonance imaging known to visualize progressive fatty replacement and atrophy is often used to monitor disease progression in LOPD, but its role in IOPD is less clear. Similar to what has been found in a study by Pichiecchio et al., muscle MRI performed in one patient from our cohort showed edematous swelling, but no other pathology [53, 54].

In summary, our study shows a relevant morbidity among the long-term IOPD survivors starting ERT before 2016. Notably, the aim of this study is not to denigrate ERT with α -glucosidase alfa, but to describe the long-term outcome of the first IOPD generation receiving ERT. These patients may serve as a comparator group when analyzing the effects of new therapeutic strategies. Thanks to the experience gained with immunomodulation, higher enzyme doses and the development of next-generation enzymes, it can be assumed that the outcome of IOPD patients receiving ERT with recombinant GAA now and in the future will be better.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the patients and their parents for their time and patience when participating in this study.

CONFLICT OF INTEREST

AH received honorariums for consulting activities from Sanofi-Aventis, Amicus, and Avrobio, and grants for research projects from Sanofi-Aventis. MH received unrestricted research grants from Nutricia Metabolics, SOBI, and Sanofi-Aventis as well as consultancy honoraria from Aeglea, Nutricia Metabolics, Sanofi-Aventis, and Recordati. NM received honoraria and/or consulting fees from Amicus and Sanofi-Aventis. RAH received honoraria and consult-

ing fees from Sanofi-Aventis. RS, JH, MS and CP have no conflict of interest to report.

DATA DISCLOSURE STATEMENT

Study results and individual de-identified patient data will not be available in a publicly accessible repository to protect the interests of the patients and investigators.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-230164>

REFERENCES

- [1] Hirschhorn R, Reuser AJ. Pompe disease: Glycogen storage disease type II, acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001;3389–420.
- [2] van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112:332–40. doi:10.1542/peds.112.2.332.
- [3] Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68:99–109. doi:10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04.
- [4] Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with α -glucosidase α prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009;66:329–35. doi:10.1203/PDR.0b013e3181b24e94.
- [5] Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid α -glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;149:89–97. doi:10.1016/j.jpeds.2006.02.035.
- [6] Parini R, Lorenzo P de, Dardis A, Burlina A, Cassio A, Cavarzere P, et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:32. doi:10.1186/s13023-018-0771-0.
- [7] Broomfield A, Fletcher J, Davison J, Finnegan N, Fenton M, Chikermane A, et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis*. 2016;39:261–71. doi:10.1007/s10545-015-9898-5.
- [8] Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Diebel J, Schmidt D, Motz R, et al. Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep*. 2015;20:65–75. doi:10.1007/8904.2014.392.
- [9] Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArmev SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in

- Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010;99:26-33. doi:10.1016/j.ymgme.2009.08.003.
- [10] Banugaria SG, Prater SN, Ng Y-K, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: Lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2011;13:729-36. doi:10.1097/gim.0b013e31821774703.
- [11] van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: The Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis.* 2015;38:305-14. doi:10.1007/s10545-014-9707-6.
- [12] Hahn A, Schänzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. *Ann Transl Med.* 2019;7:283. doi:10.21037/atm.2019.04.70.
- [13] Prater SN, Banugaria SG, DeArmedy SM, Botha EG, Stege EM, Case LE, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012;14:800-10. doi:10.1038/gim.2012.44.
- [14] Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK, Plug I, Régál L, Muentjes C, et al. Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: A cohort study on consequences for the brain. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60:579-86. doi:10.1111/dmcn.13740.
- [15] Chien Y-H, Lee N-C, Chen C-A, Tsai F-J, Tsai W-H, Shieh J-Y, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J Pediatr.* 2015;166:985-91.e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2014.10.068.
- [16] Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Hahn A, Mongini TE, et al. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: A multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2022;6:28-37. doi:10.1016/S2352-4642(21)00308-4.
- [17] Gupta P, Shayota BJ, Desai AK, Kiblawi F, Myridakis D, Messina J, et al. A race against time-changing the natural history of CRIM negative infantile pompe disease. *Front Immunol.* 2020;11:1929. doi:10.3389/fimmu.2020.01929.
- [18] van Capelle CI, Poelman E, Frohn-Mulder IM, Koopman LP, van den Hout JMP, Régál L, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. *Int J Cardiol.* 2018;269:104-10. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.091.
- [19] Ebbink BJ, Poelman E, Plug I, Lequin MH, van Doorn PA, Aarsen FK, et al. Cognitive decline in classic infantile Pompe disease: An underacknowledged challenge. *Neurology.* 2016;86:1260-1. doi:10.1212/WNL.0000000000002523.
- [20] Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr.* 2007;150:395-9. doi:10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
- [21] Poole JL, Burtner PA, Torres TA, McMullen CK, Markham A, Marcum ML, et al. Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. *J Hand Ther.* 2005;18:348-51. doi:10.1197/j.jht.2005.04.003.
- [22] van Capelle CI, van der Beek NAME, Vries JM de, van Doorn PA, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, et al. The quick motor function test: A new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inher Metab Dis.* 2012;35:317-23. doi:10.1007/s10545-011-9388-3.
- [23] Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Deutsche Version des Short form-36 Health Survey 2., ergänzte und überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2011.
- [24] Weiß RH. Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT 20-R): Manual. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2019.
- [25] Weiß RH, Osterland J. Grundintelligenztest Skala 1-Revision- (CFT 1-R): Manual. Göttingen: Hogrefe; 2013.
- [26] Spiridigliozzi GA, Keeling LA, Stefanescu M, Li C, Austin S, Kishnani PS. Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Mol Genet Metab.* 2017;121:127-37. doi:10.1016/j.ymgme.2017.04.014.
- [27] van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, Moor-van Nugteren I, van den Hout JMP, Hakkesteegt MM, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inher Metab Dis.* 2012;35:505-11. doi:10.1007/s10545-011-9404-7.
- [28] Kamphoven JHJ, Ruiters MM de, Winkel LPF, van den Hout HMP, Bijman J, Zeeuw CI de, et al. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurobiol Dis.* 2004;16:14-20. doi:10.1016/j.nbd.2003.12.018.
- [29] Rohrbach M, Klein A, Köhli-Wiesner A, Veraguth D, Scheer I, Balmer C, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:751-7. doi:10.1007/s10545-010-9209-0.
- [30] van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HLJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Hearing loss in Pompe disease revisited: Results from a study of 24 children. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:597-602. doi:10.1007/s10545-010-9144-0.
- [31] Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM, van den Hout JMP, Weisglas-Kuperus N, Jaeken J, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology.* 2012;78:1512-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3182553c11.
- [32] Hsueh C-Y, Huang C-Y, Yang C-F, Chang C-C, Lin W-S, Cheng H-L, et al. Hearing characteristics of infantile-onset Pompe disease after early enzyme-replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:348. doi:10.1186/s13023-021-01817-1.
- [33] Spiridigliozzi GA, Heller JH, Kishnani PS. Cognitive and adaptive functioning of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy: Long-term follow-up. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C:22-9. doi:10.1002/ajmg.c.31323.
- [34] McIntosh PT, Hobson-Webb LD, Kazi ZB, Prater SN, Banugaria SG, Austin S, et al. Neuroimaging findings in infantile Pompe patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2018;123:85-91. doi:10.1016/j.ymgme.2017.10.005.
- [35] Poelman E, Hoogeveen-Westerveld M, van den Hout JMP, Bredius RGM, Lankester AC, Driessen GJA, et al. Effects of immunomodulation in classic infantile Pompe patients with high antibody titers. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:71. doi:10.1186/s13023-019-1039-z.
- [36] van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M, van der Beek NAME, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: An open-label single-center study. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:383-90. doi:10.1007/s10545-015-9912-y.

- [37] Desai AK, Walters CK, Cope HL, Kazi ZB, DeArme SM, Kishnani PS. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in Pompe disease: Clinical experience with rate escalation. *Mol Genet Metab*. 2018;123:92-6. doi:10.1016/j.ymgme.2017.12.435.
- [38] Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2009;360:194-5. doi:10.1056/NEJMc0806809.
- [39] Poelman E, van den Dorpel JJA, Hoogveen-Westerveld M, van den Hout JMP, van der Giessen LJ, van der Beek NAME, et al. Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients. *J Inher Metab Dis*. 2020;43:1243-53. doi:10.1002/jimd.12268.
- [40] Hwu W-L, Chien Y-H. Development of newborn screening for pompe disease. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6:5. doi:10.3390/ijns6010005.
- [41] Sawada T, Kido J, Nakamura K. Newborn screening for pompe disease. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6:31. doi:10.3390/ijns6020031.
- [42] Chien Y-H, Tsai W-H, Chang C-L, Chiu P-C, Chou Y-Y, Tsai F-J, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100591. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100591.
- [43] Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29:167-86. doi:10.1016/j.nmd.2018.12.004.
- [44] Zhu Y, Li X, Kyazike J, Zhou Q, Thurberg BL, Raben N, et al. Conjugation of mannose 6-phosphate-containing oligosaccharides to acid alpha-glucosidase improves the clearance of glycogen in pompe mice. *J Biol Chem*. 2004;279:50336-41. doi:10.1074/jbc.M409676200.
- [45] Do HV, Khanna R, Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: An industry perspective. *Ann Transl Med*. 2019;7:291. doi:10.21037/atm.2019.04.15.
- [46] Xu S, Lun Y, Frascella M, Garcia A, Soska R, Nair A, et al. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. *JCI Insight* 2019. doi:10.1172/jci.insight.125358.
- [47] Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforet P, et al. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): An international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:1027-37. doi:10.1016/S1474-4422(21)00331-8.
- [48] Dhillon S. Avalglucosidase alfa: First approval. *Drugs*. 2021;81:1803-9. doi:10.1007/s40265-021-01600-3.
- [49] Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, Broomfield A, Davison J, Hahn SH, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genet Med*. 2023;25:100328. doi:10.1016/j.gim.2022.10.010.
- [50] Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, et al. Assessing disease severity in Pompe disease: The roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:50-8. doi:10.1002/ajmg.c.31320.
- [51] Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, Millington DS. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med*. 2009;11:536-41. doi:10.1097/GIM.0b013e3181a87867.
- [52] Gragnaniello V, Pijnappel PWWM, Burlina AP, Groen SLM in 't, Guerlaldi D, Cazzorla C, et al. Newborn screening for Pompe disease in Italy: Long-term results and future challenges. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;33:100929. doi:10.1016/j.ymgmr.2022.100929.
- [53] Pichiecchio A, Rossi M, Cinnante C, Colafati GS, Icco R de, Parini R, et al. Muscle MRI of classic infantile pompe patients: Fatty substitution and edema-like changes. *Muscle Nerve*. 2017;55:841-8. doi:10.1002/mus.25417.
- [54] Schänzer A, Görlach J, Claudi K, Hahn A. Severe distal muscle involvement and mild sensory neuropathy in a boy with infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy for 6 years. *Neuromuscul Disord*. 2019;29:477-82. doi:10.1016/j.nmd.2019.03.004.

Anhang 4: Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease

Original Article

Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease

Johanna Holzwarth¹ Nadja Minopoli¹ Charlotte Pfrimmer¹ Martin Smitka² Sabine Borrel³
 Janbernd Kirschner³ Nicole Muschol⁴ Hans Hartmann⁵ Julia B. Hennermann⁶ Bernd A. Neubauer¹
 Elke Hobbiebrunken⁷ Ralf Husain⁸ Andreas Hahn¹

¹Department of Child Neurology, Justus-Liebig University Gießen, Germany

²Children's hospital, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

³Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center-University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁴Department of Pediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁵Hannover Medical School, Clinic for Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover, Germany

Neuropediatrics

Address for correspondence: Andreas Hahn, Abt. Kindenneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie des Zentrums Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen, Feulgenstr. 10-12, D-35392 Gießen, Germany (e-mail: andreas.hahn@paediat.med.uni-giessen.de).

⁶Villa Metabolica, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

⁷Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Neurology, University Medical Center Göttingen, Georg August University, Göttingen, Germany

⁸Centre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany

Abstract

Little is known about clinical symptomatology and genetics of juvenile onset Pompe disease (JOPD). The aims of this study were to analyze how these children are diagnosed, what clinical problems they have, and how phenotype is related to genotype. To accomplish this, we analyzed retrospectively data of 34 patients diagnosed after their first and before completion of their 18th birthday. Median age at diagnosis was 3.9 (range 1.1–17) years. Eight patients (23.5%) developed initial symptoms in the first year, 12 (35%) between 1 and 7 years, and 6 (18%) thereafter. Eight (23.5%) had no clinical symptoms at the time of diagnosis. Indications for diagnostics were a positive family history in three (9%), hyperkalemia in eight (23.5%), motor developmental delay in three (9%), and muscle weakness and/or pain in 17 (50%). Rare clinical signs were failure to thrive, recurrent diarrhea, and suspected hepatopathy with glycogen storage. Thirty-two different mutations were identified. Twenty-seven patients (79.5%) carried the milder c.32–13T > G mutation, known to be associated with a broad range of phenotypes. Three out of eight patients manifesting within the first year of life showed generalized muscle weakness, hypertrophic cardiomyopathy, and had to be ventilated during the course of disease, thereby demonstrating clinical overlap with infantile onset Pompe disease.

These findings demonstrate that the phenotype of JOPD is broad and that the differential is not only restricted to neuromuscular disorders. Genotypic analysis was useful to delineate subjects with early onset JOPD from those with IOPD, but overall genotype–phenotype correlation was poor.

Keywords

- Pompe disease
- glucosidase
- phenotype
- genotype

received
 December 30, 2020
 accepted after revision
 July 27, 2021

© 2021, Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG,
 Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735250>.
 ISSN 0174-304X.

Introduction

Pompe disease (glycogenosis type 2, acid maltase deficiency) is a rare metabolic myopathy caused by biallelic mutations of the acid α -glucosidase (GAA) gene.¹ This results in reduced activity of the lysosomal enzyme GAA with consecutive accumulation of glycogen preferentially in muscle and impaired autophagy.^{1–3} Pompe disease is usually divided into a rare infantile onset Pompe disease (IOPD) and a more frequent late onset Pompe disease type.¹ The latter can be differentiated into adult Pompe disease (AOPD) and juvenile onset Pompe disease (JOPD). The incidence of IOPD is approximately 1:140,000 and that of all types together amounts to approximately 1:40,000 in Europe.¹ Enzyme replacement therapy (ERT) is available since 2006 and has been shown to improve clinical symptoms in IOPD, JOPD, and AOPD.^{4–6}

IOPD is a multisystemic disease affecting several other tissues including the heart. Infants present with creatinine kinase (CK) elevation, severe hypertrophic cardiomyopathy (HCM), muscular hypotonia, and generalized muscle weakness usually during the first 6 months of life.^{1–4} This type is rapidly progressive and almost all subjects not treated with ERT die within the first year of life due to respiratory and/or cardiac failure.^{1–4} AOPD almost exclusively manifests as limb girdle muscular dystrophy often with early diaphragmatic involvement.^{1,6} While classic IOPD and AOPD represent relatively well characterized clinical entities, JOPD can manifest at any stage of motor development such as infancy, childhood, and adolescence.^{1,6,7} In addition, the implementation of new laboratory methods within the last years such as dried blood spot (DBS) testing and next-generation sequencing (NGS) has changed the diagnostic workup of subjects with limb girdle muscle weakness and/or CK-elevation, thereby facilitating identification of JOPD patients with minor or atypical clinical symptoms.^{2,3}

Compared with IOPD and AOPD, little is known about the clinical symptomatology and the genetics of JOPD, and only one larger study analyzed this group of patients in more detail.⁷ Since detailed information is important for informed treatment decisions and correct counselling of families, the purpose of this study was to gain more insight in the phenotype and genotype of JOPD. A further aim was to analyze why and how these patients are diagnosed. To accomplish this, we analyzed retrospectively clinical and genetic data of a larger cohort of patients diagnosed with Pompe disease after the age of 1 and before the age of 18 years.

Patients and Methods

This study was approved by the ethical committee of the medical faculty of the Justus-Liebig-University Gießen, Germany. The parents of all patients and the patients themselves, if appropriate, gave formal consent for participation in this study. Inclusion criteria were a diagnosis of Pompe disease made after the first and before completion of the 18th birthday. A definite diagnosis was accepted if a patient

showed a significantly reduced GAA activity in leukocytes or dried blood in conjunction with a pathogenic mutation on each allele of the GAA gene.

A questionnaire was designed containing items related to the age at onset of symptoms and diagnosis, mode of diagnostics, reasons to initiate diagnostics, symptoms present at diagnosis and at last follow-up, as well as results of genotyping. We contacted neuromuscular centers and institutions specialized in the care of patients with lysosomal storage disorders in Germany and asked for their consent to complete this questionnaire for all eligible patients. All patients included had a thorough neurologic examination by an experienced child neurologist or a specialist for metabolic disorders of childhood onset.

The patients' mutations were classified as very severe, potentially less severe, less severe, potentially mild, presumably nonpathogenic, and nonpathogenic according to information deposited in the Pompe variant database of the EMC in Rotterdam, The Netherlands (<http://www.pompevariant-database.nl>). This severity rating is based on molecular weight, amount, and residual enzymatic activity of the mutated protein when expressed in transfected COS-7 cells.⁸ The effects of variants not listed in this database were categorized as unknown.

Based on the age at onset of clinical symptoms, the cohort was divided into four groups: patients developing definite initial symptoms within the first year of life (infancy), from 1 to 7 years of age (childhood), after the age of 7 years (school age/adolescence), and patients without clinical symptoms at diagnosis. To analyze genotype-phenotype correlation in JOPD we compared the portion of very severe and potentially mild mutation between these groups. Statistical analysis was performed with SigmaPlot 11. Values are reported as median and range.

Results

Thirty-four patients from eight centers were included. Fifteen (44%) were female. Median age at the diagnosis was 3.9 (range 1.1–17) years and that at last follow-up was 13.0 (range 2.1–22) years. Median age at manifestation of first clinical symptoms was 2.5 (range 0.5–17) years. Eight patients (23.5%) showed initial clinical symptoms before the end of the first year of life (infancy), 12 (35%) from the second to the seventh year (childhood), and six (18%) subjects developed clinical signs thereafter (school age/adolescence). Eight individuals (23.5%) had no clinical symptoms at the time of diagnosis (median age 5.9, range 1.5–17 years) and four (12%) continued to do so until their last follow-up (median duration 2.1, range 1–3.5 years). Twenty-seven patients (79.5%) received ERT (20 mg/kg rhGAA biweekly). In 24 subjects ERT was immediately started after the diagnosis had been established. Reasons to do so were overt muscle weakness in tandem with elevated CK in 15, motor developmental delay in conjunction with elevated CK in five, and muscle weakness together with HCM in three individuals. In a 17-year-old patient ERT was started because of hyperCKemia without clinical symptoms.

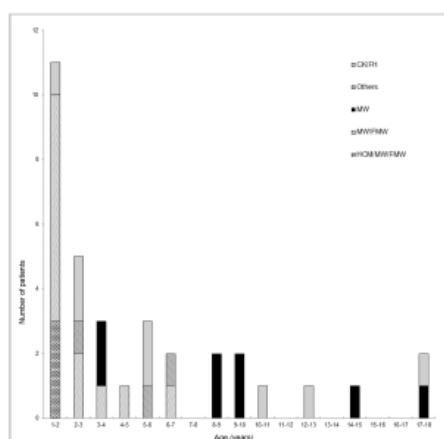


Fig. 1 Symptoms/reasons prompting diagnostics in relation to age at diagnosis of Pompe disease in 34 patients with juvenile onset. CK, CK elevation; FH, positive family history; FMW, facial muscle weakness; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; MW, muscle weakness.

The seven patients who did not receive ERT until last follow-up included three patients with CK elevation without clinical symptoms, one patient for whom his parents refused ERT, and three Albanian siblings who went back to their home country and were lost in follow-up.

Fig. 1 depicts the main symptoms/reasons prompting diagnostics in relation to age at diagnosis. While hyperCKemia or a family history positive for Pompe disease were reasons to initiate diagnostics at any age, the combination of HCM and facial/generalized muscle weakness was observed only in patients manifesting in infancy. Limb girdle muscle together with facial weakness was frequent in patients developing first symptoms during childhood, whereas facial weakness was rarer in those manifesting later. Indications for diagnostics were a positive family history in three (9%), motor developmental delay in three (9%), muscle weakness in 17 (50%), and elevated CK-values in eight patients (23.5%). In the latter group, hyperCKemia was noticed when taking blood because of pneumonia ($n=1$), upper respiratory tract infection ($n=1$), gastroenteritis ($n=2$), fatigue resolving without specific treatment ($n=1$), and surgery ($n=3$). However, careful neurologic examination at the time of referral disclosed muscular hypotonia and mild muscle weakness in two of them. All patients had elevated CK values at diagnosis ranging from 229 to 8.390 U/L (median value 899 U/L; normal <200 U/L), and 11 (32%) complained about muscle pain.

In 17 patients (50%) JOPD was diagnosed by GAA activity determination in leukocytes and in 14 (41%) by DBS analysis. Three patients (9%) were diagnosed by NGS applied to elucidate the reason for elevated CK values and/or limb girdle muscle weakness.

Three patients manifesting in the first year of life had mild HCM (left ventricular mass index less than one standard deviation above the upper limit), four developed severe scoliosis prompting spinal surgery, and in three ventilatory failure necessitated assisted ventilation during follow-up. In children manifesting during childhood, failure to thrive, chronic diarrhea, and suspected hepatopathy with glycogen storage was the initial sign prompting further diagnostics in one patient each. All three also had minimal CK-elevations (229–314 U/L) and displayed mild proximal muscle weakness when a careful neurologic examination was performed. One 8-year-old boy with onset of clinical symptoms after the age of 7 had a rigid spine.

Among the eight patients without clinical symptoms at the time of diagnosis, diagnostics were performed because of a positive family history in two and due to increased CK values in six. The four patients who remained symptom-free for at least 1 to 3.5 years were diagnosed at age 5 (two brothers), 12, and 17 years with CK values ranging from 260 to 750 U/L. The three younger patients were not treated with ERT. The four patients who developed clinical symptoms were diagnosed at the age 1.5, 2, 2.5, and 10.5 years, respectively. Their CK values varied from 295 to 760 U/L. Limb girdle muscle weakness became obvious 0.5, 1, and 1.5 years after establishing the diagnosis despite immediate start of ERT in the three younger patients. In the oldest subject, difficulties in climbing were first documented 2 years after diagnosis, but the parents refused ERT until last follow-up.

All 34 patients (100%) were alive at last follow-up. Motor function was not assessed in a standardized manner, but analysis of motor milestones and respiratory status revealed that all patients achieved sitting without support, and that 28 (82%) learned to walk. Besides the three subjects remaining symptom-free during the observation period, four patients asymptomatic at diagnosis developed clinical symptoms (12%), another five lost ambulation (15%), and another five became ventilator-dependent (15%). Overall, Pompe disease was progressive in 14 patients (41%), and in 10 (30%) progression occurred despite ERT.

Thirty-two different genetic GAA variants were detected (Table 1). In one patient (number 28, Table 1) with a distinctly reduced GAA activity in leukocytes, the sequence variant on one allele turned out not to result in an amino acid exchange. Five mutations were novel (three single patients, one pair of twins, and one set of triplets). Twenty-seven patients (79.5%) carried the mild c.32–13T>G mutation on one allele. Overall, 29 patients (85%) showed a mutation listed as potentially mild in the Pompe variant database on one allele. In 14, this was combined with a very severe, in six with a less or potentially less severe, and in two with another potentially mild mutation on the second allele. Four patients had a combination of two less or potentially less severe mutations, while one patient each had a combination of two mutations with unknown effects, or a potentially mild mutation on one and a novel mutation on the other allele. CRIM status was positive in seven out of eight patients manifesting in the first year of life and was unknown in

Genotype and Phenotype of JOPD Holzwarth et al.

Table 1 Genetic variants in 34 German patients with juvenile onset Pompe disease

Patient	Maternal mutation DNA level	Maternal mutation Protein level	Type	Effect*	Paternal mutation DNA level	Paternal mutation Protein level	Type	Effect*
1	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1051delG	p.Val351Cysfs*41	Frame shift	Very severe
2	c.2799ins466bp		Splice site variant	Unknown	c.2799ins466bp		Splice site variant	Unknown
3	c.307T>G	p.Cys103Gly	Missense	Potentially less severe	c.982del	Ser329Alafs*63	Frame shift	Unknown
4	c.1933G>A	p.Asp645Asn	Missense	Potentially less severe	c.2702T>A	p.Leu901Gln	Missense	Potentially less severe
5	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1548G>A	p.Trp516*	Nonsense	Very severe
6	c.1447G>A	p.Gly483Arg	Missense	Less severe	c.1754G>A	p.Arg585Lys	Splice site variant	Mild
7	c.1655T>C	p.Leu552Pro	Missense	Potentially less severe	c.1655T>C	p.Leu552Pro	Missense	Potentially less severe
8	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.143delC		Deletion	Very severe
9	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.2214G>A	p.Trp738*	Nonsense	Very severe
10	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.2481 + 102_2646 + 31del	p.Gly828_Asn882del	Deletion	Very severe
11	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1143delC	p.Ala382Leufs*10	Frame shift	Very severe
12	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1561G>A	p.Glu521Lys	Missense	Potentially less severe
13	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1396G>T	p.Val466Phe	Missense	Potentially less severe
14	c.1370C>T	p.Pro457Leu	Missense	Potentially mild	c.1128_1129delinsC	p.Trp376Cysfs*16	Frame shift	Very severe
15	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.2481 + 102_2646 + 31del	p.Gly828_Asn882del	Deletion	Very severe
16	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.525delT	p.Glu176Argfs*45	Frame shift	Very severe
17	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1051delG	p.Val351Cysfs*41	Frame shift	Very severe
18	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.701C>A	p.Thr234Lys	Missense	Potentially less severe
19	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.2479C>T	p.Gly827*	Nonsense	Unknown
20	c.670C>T	p.Arg224Tyr	Missense	Less severe	c.1748C>T	p.Ser583Phe	Missense	Potentially less severe
21	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1817A>G	p.His606Arg	Missense	Unknown
22	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1817A>G	p.His606Arg	Missense	Unknown
23	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1822C>T	p.Arg608*	Nonsense	Very severe
24	c.1655T>C	p.Leu552Pro	Splice site variant	Potentially less severe	c.1979 G>A	p.Arg660His	Missense	Potentially less severe
25	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.258dupC	p.Asn87Glnfs*9	Frame shift	Very severe
26	c.32-13T>G		Splice site variant	Mild	c.525delT	p.Glu176Argfs*45	Frame shift	Very severe
27	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.2746G>T	p.Val916Phe	Missense	Potentially less severe
28	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.510C>T		Missense	None
29	c.32-13T>G		Splice site variant	Potentially mild	c.1817A>G	c.1817A>G	Missense	Unknown

Table 1 (Continued)

Patient	Maternal mutation DNA level	Maternal mutation Protein level	Type	Effect*	Paternal mutation DNA level	Paternal mutation Protein level	Type	Effect*
30	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentially mild	c.354A > G	p.Met122Val	Missense	Potentially less severe
31	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentially mild	c.1548G > A	p.Trp516*	Nonsense	Very severe
32	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentially mild	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentially mild
33	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentially mild	c.1572C > A	p.Asn52Lys	Missense	Unknown
34	c.32-13T > G		Splice site variant	Potentially mild	c.1572C > A	p.Asn52Lys	Missense	Unknown

*Effect on protein function according to the Pompe disease variant database of the Erasmus MC, Rotterdam (<http://www.pompevariantdatabase.nl>). Patients 1-8 manifested within the first year of life, patients 9-20 from age 1-7 years, and patients 21-26 after age 7 years. Patients 27-34 showed no clinical symptoms at diagnosis.

the remaining patient harboring a homozygous intronic splice site variant. No patient received immunomodulation. The number of patients with very severe and potentially mild GAA mutations in relation to age at the onset or presence of clinical symptoms at diagnosis is shown in **Table 2**.

Discussion

In this study we analyzed retrospectively phenotypic and genotypic findings of 34 German Pompe patients diagnosed after their first and before their 18th birthday. Our findings confirm that JOPD is a very heterogeneous condition with a broad phenotype and a progressive course in many patients, which makes general comments and conclusions difficult.⁷

Mild HCM and ventilatory failure during follow-up in some patients manifesting during infancy demonstrate overlap with IOPD. As done in this study, such patients can be classified as JOPD since all were diagnosed after their first birthday. Alternatively they can be categorized as suffering from nonclassic IOPD since first symptoms occurred during the first year of life. The latter term was coined in the pre-ERT era by Slonim and colleagues who delineated a group of patients with onset of symptoms in the first year of life, mild HCM, and an overall better prognosis from infants with classic IOPD.⁹ The relatively large number of individuals showing symptoms already in the first year of life is in line with observations made by van Capelle et al reporting 31 subjects with JOPD⁷ and suggests that symptom onset before the first birthday is not infrequent in JOPD. Proximal myopathy together with or without facial weakness, moderate CK-elevation, and motor problems were typical features of JOPD manifesting later. However, unusual reasons to perform diagnostics (e.g., suspected liver disease, chronic diarrhea, and failure to thrive) and atypical symptoms (e.g., rigid spine) indicate that the differential of JOPD is broad and not only restricted to neuromuscular disorders. Less than one-fifth of our patients developed clinical symptoms after age 7, reflecting that Pompe disease is only rarely diagnosed in school children and adolescents.

Notably, almost one-quarter of patients was asymptomatic at diagnosis. Such a relatively high proportion has also been reported by Capelle et al,⁷ and probably reflects changed diagnostic practices in patients with CK-elevation. Today, enzyme activity determination from dried blood by fluorometry or tandem mass spectrometry is a cost-effective and simple method that is now widely used in a variety of metabolic diseases.¹⁰ A study screening of 3,076 adults with CK-elevation and/or limb girdle weakness by DBS for reduced GAA activity identified 74 patients (2.4%) with Pompe disease,¹¹ while a similar investigation in 37 children yielded a detection rate of 4.5%.¹² Based on such studies, GAA activity measurement in DBS is now frequently applied to rule out Pompe disease as a potentially treatable neuromuscular disorder.³ Similarly, NGS that allows analyzing a greater number of genes in parallel for defects causing a similar unspecific phenotype is increasingly performed to elucidate the exact cause of limb girdle muscle weakness.¹³ All patients in our cohort had hyperCKemia, underscoring that

Table 2 Genotype data in relation to age at onset or presence of clinical symptoms at diagnosis

	Age at onset of symptoms/no symptoms at diagnosis			
	<1 y (infancy) n = 8	1–7 y (childhood) n = 12	>7–18 y (school age/adolescence) n = 6	No symptoms n = 8
Very severe	3 (37.5%)	7 (58%)	3 (50%)	0 (0%)
Potentially mild	3 (37.5%)	11 (92%)	4 (67%)	8 (100%)

the diagnosis of Pompe disease is unlikely in children without hyperCKemia.^{5,7}

In IOPD, there is no robust evidence of which ERT dosing schedule is most effective,¹⁴ and there is an increasing amount of arguments suggesting that higher doses of recombinant GAA up to 40 mg/kg body weight every week are more effective than the recommended 20 mg/kg body weight every other week.^{15–17} The severe clinical symptoms and the progressive course in some of our patients manifesting in the first year of life raise the question whether such a high dose therapy could also be an option for this subgroup of JOPD patients.

Criteria when to start ERT have been defined for adults with Pompe disease but not yet for patients with JOPD.¹⁸ However, it seems to be accepted that children should be treated when they are symptomatic, i.e., when they have skeletal muscle weakness or respiratory muscle involvement as observed using clinical assessments.³ In contrast, increased CK per se is not regarded as an indication for ERT.¹⁸

In principle, the effects of the underlying genetic defect could be used as an additional criterion whether to treat or not. In Pompe disease it is assumed that age at diagnosis reflects disease severity and corresponds to residual GAA enzyme activity, which in turn depends on the underlying genetic defect.¹ However, the initial symptom prompting diagnostics (e.g., CK-elevation) can lead to an early diagnosis in a preclinical state, whereas failure to recognize that a specific complaint (e.g., muscle pain) represents a symptom of disease can substantially protract the diagnosis. Additionally, modifying variables such as genetic, epigenetic, and environmental factors can influence manifestation of the disease.^{19–21}

In this study, comparing the rate of very severe mutations between the different age groups (infancy, childhood, school age/adolescence) revealed that these numbers were similar. Although no patient without clinical symptoms at diagnosis carried such a mutation this suggests that the finding of one very severe mutation in a patient with JOPD is not per se associated with an early onset of symptoms or a more severe course of disease. Similar to what is seen in AOPD and in marked contrast to what is found in IOPD,²⁰ approximately 85% of our patients carried a potentially mild mutation on at least one allele, and in almost four-fifths this was the intronic c.32–13T > C mutation. While this genetic variant results in some residual enzyme activity probably preventing manifestation as IOPD,²² it is known to be associated with a broad range of phenotypes,^{21–23} rendering prediction for the further course of disease difficult. Concluding from genotype to phenotype in our cohort was also impeded by the detection of five mutations not yet characterized at the biochemical level. These results are

in good congruence with the findings of Capelle et al⁷ and with the study of Reuser and colleagues who analyzed GAA variants and phenotype among more than 1,000 patients with Pompe disease included in the Pompe registry.²⁴

Our study has some shortcomings. Although this is the largest JOPD cohort analyzed so far, the number of patients is still small. In addition, this was a retrospective study collecting data from different centers. Moreover, we included only patients diagnosed until completion of their 18th birthday. An analysis of the Pompe registry data revealed that the median time gap between onset of symptoms and diagnosis in individuals manifesting during adolescence (>12 years) was 12.6 years.²⁵ Therefore, it has to be assumed that a substantial number of patients with first symptoms in adolescence were missed by our approach.

In conclusion, this study showed that genotyping helps to distinguish JOPD from IOPD, but that overall genotype–phenotype correlation in JOPD is poor, and that it does not add much to predicting disease severity or making treatment decisions. The decision when to start ERT in an individual JOPD patient without overt clinical symptoms cannot be based on a single parameter alone but should rather take into consideration different aspects such as age, course of disease in siblings if known, CK-level, other paraclinical parameters (e.g., muscle biopsy and MRI), and genetic findings.

Conflict of Interest

None declared.

References

- van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372(9646):1342–1353
- Hahn A, Schänzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019;7(13):283
- Hahn A, Hennermann JB, Huemer M, et al. Diagnosis and care of infants and children with Pompe disease. *Klin Padiatr* 2020;232(02):55–61
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [α]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68(02):99–109
- van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar I, Rizopoulos D, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2018;41(06):1205–1214
- van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1396–1406
- van Capelle CL, van der Meijden JC, van den Hout JMP, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(01):65

Genotype and Phenotype of JOPD Holzwarth et al.

- 8 Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, et al: GAA Database Consortium. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat* 2008;29(06):E13–E26
- 9 Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000;137(02):283–285
- 10 Hong X, Sadilek M, Gelb MH. A highly multiplexed biochemical assay for analytes in dried blood spots: application to newborn screening and diagnosis of lysosomal storage disorders and other inborn errors of metabolism. *Genet Med* 2020;22(07):1262–1268
- 11 Lukacs Z, Nieves Cobos P, Wenninger S, et al. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology* 2016;87(03):295–298
- 12 Ünver O, Hacifazlıoğlu NE, Karatoprak E, et al. The frequency of late-onset Pompe disease in pediatric patients with limb-girdle muscle weakness and nonspecific hyperCKemia: a multicenter study. *Neuromuscul Disord* 2016;26(11):796–800
- 13 Savarese M, Torella A, Musumeci O, et al. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2018;28(07):586–591
- 14 Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011539
- 15 van Gelder CM, Poelman E, Plug I, et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inher Metab Dis* 2016;39(03):383–390
- 16 Case LE, Bjartmar C, Morgan C, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2015;25(04):321–332
- 17 Desai AK, Walters CK, Cope HL, Kazi ZB, DeArme SM, Kishnani PS. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in Pompe disease: clinical experience with rate escalation. *Mol Genet Metab* 2018;123(02):92–96
- 18 van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, et al; European Pompe Consortium. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017;24(06):768–e31
- 19 Bergsma AJ, In 't Groen SLM, van den Dorpel JJA, et al. A genetic modifier of symptom onset in Pompe disease. *EBioMedicine* 2019;43:553–556
- 20 Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c-32-13T->G haplotype. *Neurology* 2007;68(02):110–115
- 21 Wens SC, van Gelder CM, Kruijshaar ME, et al. Phenotypical variation within 22 families with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:182
- 22 Niño MY, In 't Groen SLM, Bergsma AJ, et al. Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity. *Hum Mutat* 2019;40:1954–1967
- 23 Dardis A, Zanin I, Zampieri S, et al. Functional characterization of the common c-32-13T->G mutation of GAA gene: identification of potential therapeutic agents. *Nucleic Acids Res* 2014;42(02):1291–1302
- 24 Reuser AJJ, van der Ploeg AT, Chien YH, et al; On Behalf Of The Pompe Registry Sites. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: data from the Pompe Registry. *Hum Mutat* 2019;40(11):2146–2164
- 25 Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J; Pompe Registry Boards of Advisors. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A* 2013;161A(10):2431–2443

14 Publikationsverzeichnis

Long-Term Outcome of Infantile Onset Pompe Disease Patients Treated with Enzyme Replacement Therapy - Data from a German-Austrian Cohort

Charlotte Pfrimmer^a, Martin Smitka^b, Nicole Muschol^c, Ralf A. Husain^d, Martina Huemer^e, Julia B. Hennermann^f, Rahel Schuler^g, Andreas Hahn^a

^aDepartment of Child Neurology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

^bChildren's hospital, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Dresden, Germany

^cDepartment of Pediatrics, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany

^dCentre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^eDepartment of Pediatrics, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Austria and Division of Metabolism, Children's Research Center and University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

^fVilla Metabolica, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

^gDepartment of General Pediatrics and Neonatology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

received August 3, 2023 accepted after revision October 27, 2023 in Journal of Neuromuscular Diseases, DOI: 10.3233/JNM-230164, ISSN 2214-3599, siehe **Anhang 3**

Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease

Johanna Holzwarth^a, Nadja Minopoli^a, Charlotte Pfrimmer^a, Martin Smitka^b, Sabine Borrel^c, Janbernd Kirschner^c, Nicole Muschol^d, Hans Hartmann^e, Julia B. Hennermann^f, Bernd A. Neubauer^a, Elke Hobbiebrunken^g, Ralf Husain^h, Andreas Hahn^a

^aDepartment of Child Neurology, Justus-Liebig University Gießen, Germany

^bChildren's hospital, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

^cDepartment of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center-University of Freiburg, Freiburg, Germany

^dDepartment of Pediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^eHannover Medical School, Clinic for Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover, Germany

^fVilla Metabolica, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

^gDepartment of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Neurology, University Medical Center Göttingen, Georg August University, Göttingen, Germany

^hCentre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany

received December 30, 2020 accepted after revision July 27, 2021 in Neuropediatrics, DOI 10.1055/s-0041-1735250, ISSN 0174-304X, siehe **Anhang 4**

Langzeit-Prognose bei infantilem Morbus Pompe – Daten einer deutschsprachigen Kohorte im Schulalter

Charlotte Pfrimmer^a, Martin Smitka^b, Nicole Muschol^c, Ralf A. Husain^d, Martina Huemer^e, Julia B. Hennermann^f, Andreas Hahn^a

^aDepartment of Child Neurology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

^bChildren's hospital, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Dresden, Germany

^cDepartment of Pediatrics, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany

^dCentre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^eDepartment of Pediatrics, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Austria and Division of Metabolism, Children's Research Center and University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

^fVilla Metabolica, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

5. Science Day des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen am 11.11.2022

Preis für die beste Methodik aus dem Bereich „Klinische Forschung/ Patientennahe Forschung“

Lebensqualität und Langzeit-Prognose bei infantilem Morbus Pompe – Daten einer deutschsprachigen Kohorte im Schulalter

Charlotte Pfrimmer^a, Martin Smitka^b, Nicole Muschol^c, Ralf A. Husain^d, Martina Huemer^e, Julia B. Hennermann^f, Andreas Hahn^a

^aDepartment of Child Neurology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

^bChildren's hospital, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Dresden, Germany

^cDepartment of Pediatrics, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany

^dCentre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^eDepartment of Pediatrics, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Austria and Division of Metabolism, Children's Research Center and University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

^fVilla Metabolica, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

Neurowoche 2022: 95. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) gemeinsam mit der 47. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (DGP) und der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) am 04.11.2022 in Berlin

Heimtherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe – aktueller Stand

Charlotte Pfrimmer^a, Andreas Hahn^a

^aDepartment of Child Neurology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

Pompe Expertenmeeting 2022, Deutschland – Österreich – Schweiz am 24. September 2022

Langzeitprognose bei IOPD und Heimtherapie bei Kindern mit Morbus Pompe

Charlotte Pfrimmer^a, Martin Smitka^b, Nicole Muschol^c, Ralf A. Husain^d, Martina Huemer^e, Julia B. Hennermann^f, Andreas Hahn^a

^aDepartment of Child Neurology, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

^bChildren's hospital, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Dresden, Germany

^cDepartment of Pediatrics, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany

^dCentre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany

^eDepartment of Pediatrics, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Austria and Division of Metabolism, Children's Research Center and University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

^fVilla Metabolica, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

Pompe Expertenmeeting 2021, Deutschland – Österreich – Schweiz, 10. bis 11. September 2021

15 Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

16 Danksagung

Abschließend möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hahn, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Die intensive Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Hahn hat meine Begeisterung für wissenschaftliches Arbeiten geweckt und mir gezeigt, dass Forschung nicht nur eine berufliche, sondern auch eine persönliche Leidenschaft sein kann.

Vielen lieben Dank, Andreas, für Deine Unterstützung und unsere Freundschaft!

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meiner Familie, die mir während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit immer unterstützend und motivierend zur Seite stand. Danke, dass ihr immer für mich da seid.

Charlotte Pfrimmer