

Enzymersatztherapie bei Patienten mit infantiler Verlaufsform des Morbus Pompe in  
Deutschland

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Praetorius, Susanne Daniela  
geboren in Freiburg im Breisgau

Gießen 2014

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Abteilung für Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie  
Leitung Prof. Dr. B. A. Neubauer  
Universitätsklinikum Gießen

Gutachter: PD Dr. Hahn  
Gutachter: Prof. Dr. Preissner  
Tag der Disputation: 28.07.2015

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung .....	1
2. Ziele der Doktorarbeit .....	4
3. Theoretischer Hintergrund .....	5
3.1 Historie des M. Pompe und der Enzyersatztherapie.....	5
3.2 Biochemische Grundlagen.....	6
3.3 Klinik des M. Pompe .....	8
3.3.1 Motorische Symptome .....	8
3.3.2 Kardiale Symptome .....	9
3.3.3 Pulmonale Symptome.....	10
3.3.4 Orofaziale und gastrointestinale Symptome bei Kindern mit infantiler Verlaufsform .....	10
3.3.5 Sprach- und Hörprobleme .....	11
3.3.6 Zentralnervöse Symptome bei Kindern mit infantiler Verlaufsform.....	11
3.3.7 Natürlicher Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe .....	12
3.3.7 Studien zur Wirksamkeit der Enzyersatztherapie bei Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe .....	12
3.4 Diagnostik .....	14
3.4.1 Laborchemische Diagnostik .....	14
3.4.2 Kardiale Diagnostik.....	14
3.4.3 Histopathologische Diagnostik.....	15
3.4.4 Enzymaktivitätsbestimmung .....	15
3.4.5 Molekulargenetik, CRIM-Status und Antikörperbildung .....	16
4. Patienten und Methoden .....	18
4.1 Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Datenerhebung .....	18

4.2 Erfassung von allgemeinen Daten und von Daten mit Bezug zur EET .....	18
4.3 Erfassung des motorischen Status .....	18
4.4 Erfassung des kardialen Status.....	19
4.5 Erfassung von Schluckstörungen / gastrointestialen Problemen / Hör- und Sprachstörungen / Orthopädische Problemen .....	19
4.6 Statistik.....	20
5. Ergebnisse .....	21
5.1 Initiale Symptomatik .....	21
5.2 Initialdiagnostik .....	23
5.3 Enzyersatztherapie.....	23
5.4 Effekte der Enzyersatztherapie im Hinblick auf Überleben und motorische Entwicklung ..	24
5.5 Effekte der Enzyersatztherapie am Herz.....	27
5.6 Schluckstörung / Gedeihstörung / Gastroösophagealer Reflux / Karies.....	29
5.7 Hörstörung / Sprachstörung.....	29
5.8 Respiratorische Probleme .....	30
5.9 Zentralnervöse Symptome / Kognitive Entwicklung .....	31
5.10 Sonstige Probleme / Komplikationen im Verlauf .....	32
5.11 Kasuistische Verläufe unter Enzyersatztherapie bei 3 Patienten .....	34
5.11.1 Patient 1 (GCM).....	34
5.11.2 Patient 2 (LB) .....	39
5.11.3 Patient 3 (FN).....	40
6. Diskussion.....	42
7. Zusammenfassung.....	53
7.1 Deutsch.....	53
7.2 Englisch.....	54

8. Abkürzungsverzeichnis.....	55
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	56
10. Literaturliste.....	58
11. Anhang.....	63
11.1. Erfassungsbogen für Patienten mit klassisch-infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe	
63	
11.2 Verlaufsbogen für Patienten mit klassisch-infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe ..	69
Verlaufsbogen Herzfunktion I .....	72
Pro-BNP .....	72
Verlaufsbogen Herzfunktion II .....	72
Medikament 1: .....	72
12. Publikationsverzeichnis .....	77
<b>13. Erklärung zur Dissertation.....</b>	<b>78</b>
14. Danksagung .....	79
15. Lebenslauf.....	80

## **1. Einleitung**

Der M. Pompe ist eine autosomal-rezessive Stoffwechselerkrankung, die verursacht wird durch Mutationen des GAA-Gens. Synonym werden die Begriffe saurer Maltase Mangel oder Glykogenose Typ II verwandt. Pathobiochemisch liegt eine verminderte Aktivität des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -1,4-Glukosidase vor, welches Glukose aus Glykogen freisetzt. Der M. Pompe kann daher sowohl als Glykogenose wie auch als lysosomale Speichererkrankung klassifiziert werden. Die verminderte Enzymaktivität führt zur Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen und später auch im Zytoplasma (Hirschhorn 2001). In den Muskelfasern behindert die Glykogenüberladung die Myofibrillenfunktion, so dass schließlich keine muskuläre Kraft mehr entwickelt werden kann (Thurberg et al. 2006). Je nach Alter bei Manifestation und Schwere der Erkrankung werden eine adulte (Enzymaktivität > 10%), eine juvenile (Enzymaktivität < 10 %) und eine infantile (Enzymaktivität in der Regel < 1%) Form unterschieden (Baethmann 2006). Im Unterschied zur juvenilen und adulten Form, die als progrediente Myopathie verlaufen, verursacht die praktisch vollständig fehlende Enzymaktivität bei der infantilen Verlaufsform auch eine hypertrophe Kardiomyopathie durch Akkumulation von Glykogen im Herzmuskel (Hirschhorn 2001; Kishnani et al. 2006).

Die Inzidenz aller Formen zusammen beträgt weltweit etwa 1:40.000 (Klinge et al. 2005; Rossi et al. 2007), während die der infantilen Form in Europa mit ungefähr einem Fall auf 140.000 Geburten angegeben wird (Hirschhorn 2001). In Deutschland wäre daher jährlich mit etwa 3-5 Erkrankungen im Säuglingsalter zu rechnen. Bei der klassisch-infantilen Form beträgt die Zeitdauer von Diagnosestellung bis Tod häufig nicht mehr als zwei bis drei Monate (van den Hout et al. 2003). Die Mehrzahl der Säuglinge erwirbt keine Kopfkontrolle und lernt nicht, sich zu drehen. Es entwickeln sich eine Schluck- und Gedeihstörung bei ausgeprägter Hypotonie und Schwäche der Mund-, Zungen- und Pharynxmuskulatur (Kishnani et al. 2006b). Die hypertrophe Kardiomyopathie führt zur Herzinsuffizienz und die zunehmende Schwäche der Atemmuskulatur zu schlaf-assoziierten Hypopnoen und gehäuften respiratorischen Infekten (Hirschhorn 2001). Supportive Maßnahmen allein wie antikongestive Therapie, Sondenernährung und Beatmung beeinflussen den natürlichen Verlauf kaum (Hirschhorn 2001; Kishnani et al. 2006). Die Kinder versterben ohne spezifische

Therapie in den ersten beiden Lebensjahren an einer Kombination aus respiratorischer und kardialer Insuffizienz (Hirschhorn 2001; Kishnani et al. 2006). Von diesem klassisch-infantilen Typ kann eine etwas mildere infantile Form abgegrenzt werden, die sich im späteren Säuglingsalter manifestiert und mit einer geringer ausgeprägten Kardiomyopathie ohne Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes einhergeht (Slonim et al. 2000). Diese Patienten werden zumeist im zweiten Lebensjahr beatmungspflichtig, scheinen dann aber eine deutlich verlängerte Überlebensdauer zu haben (Slonim et al. 2000).

Seit Ende der neunziger Jahre ist eine Behandlung des M. Pompe mittels Enzymersatztherapie (EET) möglich. Hierbei wird das fehlende, rekombinant hergestellte, Enzym in regelmäßigen, meist zweiwöchentlichen Abständen infundiert. Seit 2006 ist diese Form der Therapie für alle Formen des M. Pompe in Europa zugelassen. Im Rahmen mehrerer multizentrischer klinischer Studien konnte die Wirksamkeit einer solchen EET im Hinblick auf die Herzfunktion und das ventilatorfreie Überleben bei Säuglingen mit M. Pompe gezeigt werden (Kishnani et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Zudem können Patienten mit einer infantilen Verlaufsform unter einer EET motorische Fähigkeiten wie freies Sitzen und Laufen erwerben, die für unbehandelte Kinder unerreichbar sind (Hirschhorn 2001; Kishnani et al. 2006).

Allerdings ist das Ansprechen auf die EET individuell sehr unterschiedlich. Während einige Patienten eine nahezu altersgemäße frühkindliche motorische Entwicklung nehmen, zeigen andere so gut wie überhaupt kein Ansprechen auf die Behandlung. Die Faktoren, die das Ansprechen auf die EET beeinflussen, sind nur teilweise bekannt (Kishnani et al. 2006). Zudem liegen nur wenige Daten über den Langzeitverlauf von Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe unter EET vor (Kishnani et al. 2006). Weiterhin werden Diagnostik, Follow-up und Therapie in einzelnen Ländern unterschiedlich gehandhabt. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass ethnische Unterschiede bezüglich des Schweregrades der Erkrankung das Ansprechen auf die EET beeinflussen können. Außerdem sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Erfahrungen auch einzelner spezialisierter Zentren in der Betreuung von Kindern mit infantiler Verlaufsform begrenzt.

Kenntnisse über die längerfristigen Effekte einer EET und die unter einer solchen neuen Therapieform auftretenden Probleme sind aber wichtig, um Eltern korrekt zu beraten und Patienten möglichst optimal zu behandeln. Daher ist es bei einem so seltenen Krankheitsbild notwendig, die bisher mit dieser Therapieform gemachten Erfahrungen national zu bündeln. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit versucht Daten von möglichst allen in den Jahren 2003 bis 2010 in Deutschland mittels EET behandelten Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe zu erfassen.



## **2. Ziele der Doktorarbeit**

Im Rahmen dieser Dissertation sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie ist die Prognose von Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe bezüglich der Lebenserwartung unter EET in Deutschland?
- Wie ist die Prognose von Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe bezüglich des ventilator-freien Überlebens unter EET in Deutschland?
- Welche motorischen Fähigkeiten können Kinder mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe unter EET erwerben in Deutschland?
- Welche Faktoren beeinflussen das Ansprechen auf die EET?
- Welche Probleme und Komplikationen treten unter langfristiger EET bei Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe auf in Deutschland?
- Welche, bisher nicht bekannten Symptome zeigen Kinder mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe unter langfristiger EET in Deutschland?
- Wie werden Diagnostik und Verlaufsuntersuchung der Patienten in Deutschland gehandhabt?
- Wie kann die Betreuung von Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe in Deutschland weiter verbessert werden?

### **3. Theoretischer Hintergrund**

#### **3.1 Historie des M. Pompe und der Enzyersatztherapie**

1932 wurde unter dem Begriff "Cardiomegalia glycogenica diffusa" von dem niederländischen Pathologen Joannes Cassianus Pompe (1901-1945) erstmals ein 7 Monate alter Säugling beschrieben, der bei ausgeprägter Kardiomegalie und muskulärer Hypotonie eine übermäßige Speicherung von Glykogen in Geweben wie Herzmuskel und Leber zeigte und aufgrund von respiratorischem Versagen verstarb (Isaacs et al. 1986; Baethmann 2006; Kishnani et al. 2006).

1952 entdeckte das Ehepaar Cori den Abbauweg von Glykogen, das ein verzweigtes Polymer der Glukose ist (Baethmann 2006). Dadurch wurden die Glykogenosen charakterisiert; eine Gruppe von Erkrankungen die mit einem Enzymdefekt der Glykogenolyse einhergehen (Baethmann 2006). Der M. Pompe wurde als Glykogenose Typ II klassifiziert (Baethmann 2006).

1955 wurden von De Duve intrazelluläre Bestandteile entdeckt, die er Lysosomen nannte (Baethmann 2006). Die Lysosomen befinden sich im Zytoplasma, sind von einer Membran umgeben und enthalten hydrolytische Enzyme, die bei saurem pH zum Abbau von zellulären und extrazellulären Partikeln dienen (Baethmann 2006).

1963 entdeckten Hers und Mitarbeiter die saure  $\alpha$ -Glucosidase, ein Enzym in den Lysosomen, das bei saurem pH aktiv ist und Glukose aus Maltose oder Glykogen durch Hydrolysierung der  $\alpha$ -1,4 und  $\alpha$ -1,6-Bindungen freisetzt (Baethmann 2006). Wenig später konnten sie einen Mangel an lysosomaler  $\alpha$ -Glucosidase als Ursache des M. Pompe nachweisen (Isaacs et al. 1986). Anhand dieser Arbeiten wurde das Konzept der lysosomalen Speichererkrankungen entwickelt und es konnten in den folgenden Jahren weitere Erkrankungen, die zu dieser Gruppe gehören, definiert (Baethmann 2006).

1969 wurde die adulte Verlaufsform des M. Pompe durch Engel beschrieben (Isaacs et al. 1986). Im Jahr 1979 erfolgte die Lokalisation des Gens auf 17q25 durch D'Ancona (Baethmann 2006). Seit der Entschlüsselung der Gensequenz wurden etwa 350 verschiedene Mutationen beschrieben (Labrousse et al. 2010).

1973 wurde erstmalig ein Therapieversuch mit  $\alpha$ -Glucosidase durchgeführt, die damals aus der Plazenta gewonnen wurde (Schaller 2010). 1991 gelang van der Ploeg die erste erfolgreiche intravenöse Gabe von  $\alpha$ -Glucosidase bei Mäusen (Schaller 2010).

1995 wurde erstmals rekombinante humane  $\alpha$ -Glucosidase aus den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen. 1998 wurde  $\alpha$ -Glucosidase in der Milch von

Mäusen und Kaninchen hergestellt (Bijvoet et al. 1999). 1999 wurde die erste klinische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von rekombinanter humaner  $\alpha$ -Glucosidase aus Kaninchenmilch durchgeführt (Schaller 2010).

2006 wurde die aus den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnene humane rekombinante  $\alpha$ -Glucosidase als Alglucosidase alfa (Myozyme®) schließlich in Europa und Nordamerika zur Therapie zugelassen (Jones et al. 2009; Strothotte et al. 2009; Labrousse et al. 2010).

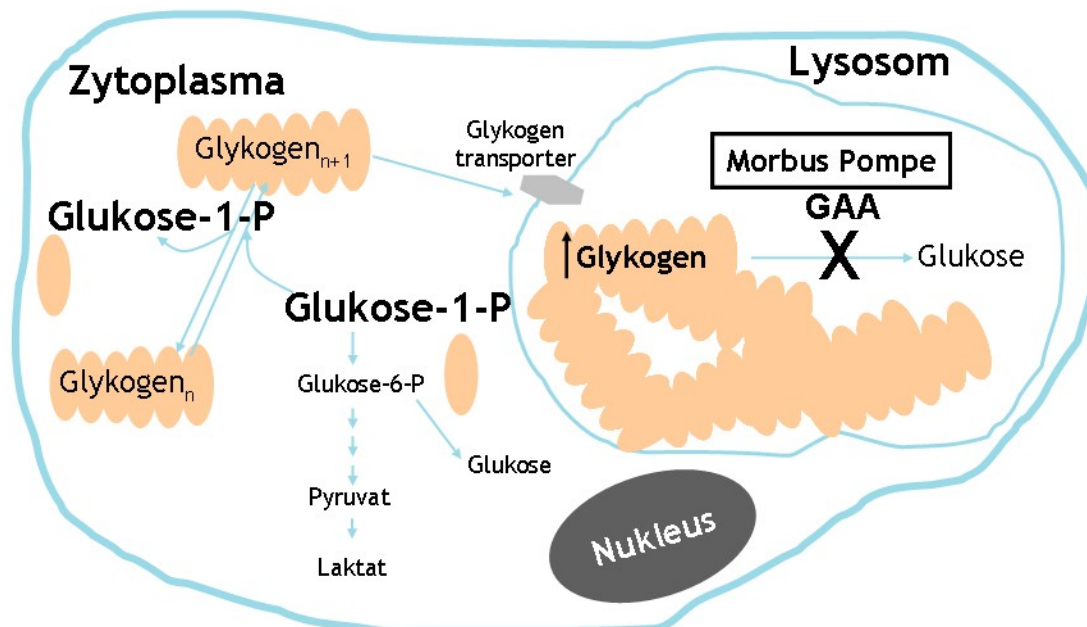
### 3.2 Biochemische Grundlagen

Der M. Pompe ist eine metabolische Myopathie, die sowohl zu den lysosomalen Speicherkrankungen als auch zu den Glykogenspeichererkrankungen gezählt werden kann (Howell et al. 2006). Autosomal rezessiv vererbte Mutationen des  $\alpha$ -Glucosidase Gens führen zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Mangel an  $\alpha$ -1,4-Glucosidase (Metzl et al. 1999; Hamdan et al. 2010; Labrousse et al. 2010).

Glykogen ist die Speicherform der Glukose und kann normalerweise bei Energiebedarf des Körpers zu Glukose abgebaut werden (Takikita et al. 2009). Dazu wird das Glykogen aus dem Zytoplasma mittels Autophagosomen in die Lysosomen transportiert (Fukuda et al. 2006). Hier werden bei gesunden Menschen durch die  $\alpha$ -Glucosidase in einem sauren pH die Hydrolyse von  $\alpha$ -1,4 und 1,6- Bindungen des Glykogens gespalten und die einzelnen Glukosemoleküle dann abtransportiert (Van Hove et al. 1996; Jack et al. 2006). Durch den Mangel an  $\alpha$ -Glucosidase bei Patienten mit M. Pompe kommt es nun zu einem gestörten lysosomalen Abbau von Glykogen und damit zu Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen (Ansong et al. 2006; Baethmann 2006) (Abb. 1).

Die Lysosomen schwellen an und platzen im weiteren Verlauf, so dass das Glykogen im Zytoplasma liegt (Raben et al. 2002; Ansong et al. 2006) (Raben et al. 2003; Thurberg et al. 2006). Dadurch kommt es zu Verdrängung anderer Bestandteile der Zelle, was dort zu einem Funktionsverlust führt, wie z.B. im Skelettmuskel (Klinge et al. 2005; Baethmann 2006). Auch scheinen die Lysosomen der Patienten mit M. Pompe einen zu höheren pH-Wert zu haben, was die Fusion mit endozytischen Vesikeln zusätzlich stören könnte (Takikita et al. 2009). Durch die Änderung des pH-Wertes in der Zelle könnte eine Inaktivierung der noch vorhandenen  $\alpha$ -Glucosidase hervorgerufen werden, was die Enzymaktivität weiter senken würde. Besonders stark betroffen durch die Glykogenspeicherung sind die Skelett- und Herzmuskulatur sowie die Leber (Jack

et al. 2006). Im Gegensatz zu anderen Glykogenosen treten beim M. Pompe keine Hypoglykämien oder Laktaterhöhungen im Serum auf. Der zytoplasmatische Abbau des Glykogens ist nicht gestört und die Struktur des gespeicherten Glykogens ist normal (Baethmann 2006; Case et al. 2006).



**Abbildung 1:** Schematische und vereinfachte Darstellung des gestörten Glykogenabbaus bei M. Pompe mit vermehrter Glykogenspeicherung in den Lysosomen durch Defizienz des Enzyms Alpha-Glukosidase (GAA = saure Alpha-Glukosidase)

Das Prinzip der Enzyersatztherapie beruht darauf, dass bestimmte Enzyme nach ihrer Bildung im endoplasmatischen Retikulum mit einem Mannos-6-Phosphat-Rest markiert werden. Derart markierte Enzyme werden intrazellulär in das Lysosom transportiert und dort bei saurem pH aktiviert. Da Zellen an ihrer Oberfläche Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren tragen, kann das rekombinant hergestellte Enzym über diese Rezeptoren in die Zelle transportiert werden (Fukuda et al. 2006). Der Komplex aus exogenem Protein und Rezeptor wird in Endosomen aufgenommen. Der dort herrschende saure pH-Wert setzt das Enzym frei und der Rezeptor wird recycelt (Fukuda et al. 2006). Das Enzym wird nun weiter zu den Lysosomen transportiert (Fukuda et al. 2006).

### 3.3 Klinik des M. Pompe

#### 3.3.1 Motorische Symptome

Der Verlauf des M. Pompe ist wesentlich abhängig von der Restaktivität der  $\alpha$ -1,4-Glucosidase. Beträgt diese weniger 1%, so liegt eine klassisch infantile Verlaufsform vor (Reuser et al. 1978; Kishnani et al. 2006). Bei einer Restaktivität von 1-10% besteht eine juvenile und bei einer Restaktivität von 10-25% eine adulte Verlaufsform (Reuser et al. 1978; Klinge et al. 2005; Kishnani et al. 2006).

Bei der klassisch infantilen Form zeigen sich die ersten Symptome im frühen Säuglingsalter. Die Patienten fallen durch Muskelhypotonie, Muskelschwäche („floppy infant“), Makroglossie und hypertrophe Kardiomyopathie auf (Metzl et al. 1999; Case et al. 2006; Howell et al. 2006). Die hypertrophe Kardiomyopathie ist gelegentlich schon intrauterin nachweisbar (Hamdan et al. 2010) oder wird nicht selten durch eine Röntgen-Thorax-Aufnahme im Rahmen einer Pneumonie diagnostiziert (Howell et al. 2006). Oftmals sind Zeichen einer Herzinsuffizienz wie vermehrtes Schwitzen und Tachykardie bei Nahrungsaufnahme das Erstsymptom (Ansong et al. 2006). Auch ein deutliches systolisches Herzgeräusch kann zu hören sein (Metzl et al. 1999). Die Schwäche der Atemmuskulatur macht sich in Form von gehäuften pulmonalen Infekten bemerkbar (Klinge et al. 2005). Auffällig sind oft eine Trinkschwäche und eine Gedeihstörung (Klinge et al. 2005), die im weiteren Verlauf die Ernährung über eine PEG-Sonde notwendig macht (Hirschburger et al. 2009). Ohne Therapie versterben die Patienten oft wenige Monate nach Diagnosestellung, meist im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder Pneumonie (Van den Hout et al. 2003; Kishnani et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Die infantile Verlaufsform hat weltweit eine höhere Inzidenz unter Afroamerikanern und Chinesen, während die adulte Verlaufsform die höchste Inzidenz in Holland hat (Van den Hout et al. 2003; Kishnani et al. 2006; Kishnani et al. 2006).

Bei der juvenilen und adulten Form reicht das Alter bei Auftreten erster Symptome vom Kleinkindalter bzw. in der 3. bis 4. Lebensdekade (Baethmann 2006). Erste Symptome sind oft Muskelhypotonie, Schwierigkeiten beim Sport oder beim Treppenlaufen. Oft sind Probleme beim Aufstehen vom Boden, Schwierigkeiten beim Heben der Arme über den Kopf sowie Muskelkrämpfe frühe Symptome (Case et al. 2006; Jack et al. 2006; Strothotte et al. 2009). Später kommen eine Schwäche der Atemmuskulatur, insbesondere des Zwerchfells hinzu, die teilweise eine Tracheostomie erforderlich macht (Raben et al. 2002). Im Verlauf kann sich auch ein sogenanntes Rigid Spine entwickeln, eine ausgeprägte Versteifung der Wirbelsäule (Baethmann 2006). Es kann

zu Wirbelsäulenveränderungen wie Skoliose und Lordose sowie zu Kontrakturen kommen (Case et al. 2006). Bei einigen erwachsenen Patienten manifestiert sich die Erkrankung bei erhaltener Gehfähigkeit mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz oder einer schlaf-assoziierten Atemstörung aufgrund einer frühzeitig einsetzenden Zwerchfellschwäche. Im Gegensatz zur infantilen Verlaufsform ist das Herz nicht mit betroffen (Raben et al. 2002; Strothotte et al. 2009).

Die Muskelschwäche ist zumeist in den proximalen Extremitäten stärker ausgeprägt als in den distalen; und stärker in den unteren Extremitäten als in den oberen (Case et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Sie ist meist symmetrisch, aber unbalanciert über Gelenke. Dies führt zu Fehlhaltungen und im weiteren Verlauf zu Kontrakturen und Fehlstellungen (Case et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Eine Osteoporose oder verminderter Knochendichte vermutlich im Rahmen der Immobilisierung kann zusammen mit der Muskelschwäche durch verminderte Stabilität zu einem erhöhten Frakturrisiko führen (Case et al. 2007).

### **3.3.2 Kardiale Symptome**

Durch die Akkumulation von Glykogen im Herzen kommt es bei Patienten mit infantiler Verlaufsform zu einer meist linksventrikulären Hypertrophie, die oft auch mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes vergesellschaftet ist (Ansong et al. 2006; Cook et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Die Glykogenablagerungen in den Leitungsbahnen haben womöglich isolierende Effekte, was zu einer Verkürzung des PR-Intervalls führen kann (Ansong et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Die QT-Zeit ist typischer Weise verlängert und die QRS-Komplexe sind erhöht (Cook et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Auch ein Präexzitationssyndrom im Sinne eines Wolff-Parkinson-White- Syndroms wurde bei Patienten mit M. Pompe beschrieben (Bulkley et al. 1978; Cook et al. 2006). Wahrscheinlich werden Rhythmusstörungen durch Glykogen gefüllte Myozyten hervorgerufen (Cook et al. 2006). Die Kardiomyopathie in Kombination mit der Beeinträchtigung der Leitungsbahnen birgt ein hohes Risiko für Tachyarrhythmien und einen plötzlichen Herztod (Ansong et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Die hypertrophe Kardiomyopathie mit schlechter diastolischer Funktion in Kombination mit Neigung zu Herzrhythmusstörungen bedingt zudem auch ein deutlich erhöhtes Narkoserisiko (Wang et al. 2007). Das Herz ist äußerst empfindlich für Änderungen des diastolischen und systolischen Blutdrucks. Gefürchtet ist, dass der linksventrikuläre enddiastolische Druck den diastolischen Blutdruck übersteigt. Dies kann dann zu einer

mangelnden Durchblutung der Koronargefäße führen (Wang et al. 2007). Bestimmte Medikamente wie Propofol und Sevofluran scheinen das Risiko für Arrhythmien zu begünstigen. Auch Vasodilatoren und Beta-Blocker sollten nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden (Wang et al. 2007).

### **3.3.3 Pulmonale Symptome**

Durch eine Schwäche insbesondere der Zwerchfellmuskulatur kommt es zur Beeinträchtigung der ventilatorischen Funktion mit Reduktion der Vitalkapazität, besonders im Liegen (Mellies et al. 2001; Kishnani et al. 2006). Im Verlauf kommt es zu Hypoventilationen im Schlaf und zu einer chronischen CO<sub>2</sub>-Retention (Kishnani et al. 2006). Durch die Schwäche der Atemmuskulatur kann Sekret schlecht abgehustet werden und die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Atelektasen und Pneumonien (Kishnani et al. 2006). Auch das Risiko für Aspirationen mit nachfolgenden Pneumonien ist erhöht (Jones et al. 2009). Die Schwäche des Zwerchfells kann zusammen mit der generellen Muskelhypotonie eine Koordination von Schluckakt und Atmung erschweren, und so zur Dysphagie führen. (Jones et al. 2009). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist eine objektive Beurteilung der Lungenfunktion schwierig. Daher muss auf Zeichen wie Kurzatmigkeit beim Trinken und Sprechen, verminderte Belastbarkeit, und vermehrtem Einsatz der Atemhilfsmuskulatur geachtet werden (Kishnani et al. 2006).

### **3.3.4 Orofaziale und gastrointestinale Symptome**

Die Schwäche der orofazialen und Schlundmuskulatur führt zu Problemen beim Saugen und Schlucken (Kishnani et al. 2006). Auch die Makroglossie behindert den Schluckakt (Kishnani et al. 2006). Durch eine vermehrte Speichelretention in Kombination mit einer Dysphagie steigt das Risiko für eine Aspiration (Kishnani et al. 2006; Jones et al. 2009). Längerfristig führen die Kau- Schluckprobleme zu einer Gedeihstörung. Die dadurch hervorgerufene katabole Stoffwechsellage kann die ohnehin bestehende Muskelschwäche weiter aggravieren (Kishnani et al. 2006; Jones et al. 2009). Die Gedeihstörung macht bei nicht mit EET behandelten Kindern eine Ernährung über eine Nasensonde oder PEG-Sonde nötig (Kishnani et al. 2006).

Eine Darmmotilitätsstörung in Verbindung mit einem ungenügenden Ösophagussphinkterschluss kann zu einem gastroösophagealen Reflux führen, der ebenfalls einen Risikofaktor für Aspirationen darstellt (Hirschburger et al. 2009).

### **3.3.5 Sprach- und Hörprobleme**

Eine vermehrte Glykogenablagerung in der Cochlea wurde im Mausmodell und bei unbehandelten Kindern mit infantiler Verlaufsform beschrieben. (Kishnani et al. 2006). Bei Kindern mit spätinfantiler und juveniler Verlaufsform sind auch Sprache, Artikulation und Phonation der Kinder beeinträchtigt (Kishnani et al. 2006; Jones et al. 2009). Durch die Schwäche der orofazialen Muskulatur und, verminderter Abdichtung des Oro- gegen den Nasopharynx sowie die Speichelretention ist die Sprache der Kinder häufig feucht, nasal und tonlos (Van Capelle et al. 2010).

### **3.3.6 Zentralnervöse Symptome**

In Autopsien von Patienten mit infantiler Verlaufsform wurden Glykogenablagerungen in den Hirnstammkernen und Vorderhornzellen nachgewiesen (Hirschhorn 2001; Kishnani et al. 2006). Auch in den Schwann-Zellen, Endothel und Fibroblasten fand man mit Glykogen gefüllte Lysosomen (Metzl et al. 1999). Die Glykogenablagerungen in Vorderhornzellen können sich als Denervierungszeichen im EMG widerspiegeln (Hirschhorn 2001; Howell et al. 2006; Kishnani et al. 2006).



### **3.3.7 Natürlicher Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe**

Der natürliche Verlauf der infantilen Form wurde im Rahmen zweier Studien erfasst (Van den Hout et al. 2003; Kishnani et al. 2006). Kishnani und Kollegen analysierten in einer retrospektiven multinationalen Studie die Krankengeschichten von 168 Kindern aus Israel, Taiwan, Nordamerika und Europa, während van den Hout und Mitarbeiter die Daten von 20 holländischen Säuglingen mit 133 in der Literatur beschriebenen Fällen verglichen. Beide Untersuchungen zeigten übereinstimmend eine rasche Progredienz und einen absolut letalen Ausgang der Erkrankung. Zwar war in beiden Studien das mediane Alter bei Beginn der Symptome (1.6 und 2.0 Monate) sowie bei Diagnosestellung ähnlich (5.7 und 4.7 Monate), doch war die Überlebensdauer unterschiedlich. Während in der holländischen Studie alle 20 Säuglinge mit spätestens 13 Monaten verstorben waren, betrug in der internationalen multizentrischen Studie die Überlebensrate mit 12 Monaten 25.7% und mit 18 Monaten noch 12.3% (Van den Hout et al. 2003; Kishnani et al. 2006). Eine Erklärung für diese Diskrepanz könnte die unterschiedliche Schwere des Krankheitsbildes bei Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit sein.

### **3.3.7 Studien zur Wirksamkeit der Enzymersatztherapie bei Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe**

In einer 2006 publizierten multinationalen und multizentrischen Studie wurden 8 Säuglinge mit einer Enzymaktivität  $< 1\%$  und hypertropher Kardiomyopathie im Alter von 3-15 Monaten mit CHO-rhGAA (Chinese hamster ovary cell derived recombinant human acid alpha-glucosidase) behandelt (Kishnani et al. 2006). Bei allen Patienten nahm die Herzmuskelmasse ab. Fünf Kinder machten motorische Fortschritte und drei erlernten das freie Laufen. Nach 12 Monaten waren 2 von 8 Patienten verstorben und ein Patient beatmungspflichtig geworden. Vier weitere Patienten verstarben in der Nachbeobachtungsphase. Das mediane Alter bei Tod betrug 21.7 Monate und war signifikant später als bei unbehandelten Kindern. In einer weiteren Studie wurden zwei Säuglinge über 11 Monate mit aus Kaninchenmilch gewonnener rhGAA behandelt. Auch diese beiden Kinder zeigten eine Verbesserung der kardialen Funktion, eine Zunahme der Enzymaktivität im Muskelgewebe und einen Zugewinn an motorischen

Funktionen (Klinge et al. 2005). Die positiven Effekte blieben auch bei Nachbeobachtung über weitere 10 Monate erhalten (Klinge et al. 2005).

In einer weiteren offenen multizentrischen Studie mit CHO-rhGAA wurden 18 Säuglinge jünger als sechs Monate mit einer Dosis von 20 oder 40 mg/kg KG alle zwei Wochen behandelt. Auch in dieser Studie zeigte sich nach 12 Monaten im Median eine deutliche Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse. Alle Kinder waren im Alter von 18 Monaten noch am Leben. 13 Kinder machten deutliche motorische Fortschritte, während 5 keine nennenswerten motorischen Funktionen erwarben. Sieben der Kinder erlernten das freie Laufen, drei konnten bei Ende der Studie Stehen und weitere drei Sitzen. Sechs Patienten wurden beatmungspflichtig und drei von diesen mussten invasiv beatmet werden. Signifikante Unterschiede zwischen mit 20 und mit 40 mg/kg KG CHO-rhGAA behandelten Patienten fanden sich nicht (Kishnani et al. 2007) . Aufgrund der Studien von Kishnani und Mitarbeitern (Kishnani et al. 2006; Kishnani et al. 2007) wurde eine Enzymersatztherapie mit Alglucosidase alfa (Myozyme®) 2006 in den USA und in Europa zur Behandlung aller Formen des M. Pompe zugelassen.

Van den Hout et al. berichteten 2004 über die längerfristigen Effekte bei den vier von ihnen seit 1999 behandelten Säuglingen. Alle vier Kinder wurden älter als vier Jahre; ein Kind verstarb mit 4.3 Jahren. Bei allen Kindern waren die Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse und die Verbesserung der Herzfunktion anhaltend. Ein Patient erlernte das freie Laufen und ein weiterer das freie Sitzen, doch waren zwei der überlebenden Kinder mit vier Jahren komplett beatmungspflichtig.

### **3.4 Diagnostik**

In der Diagnostik und bei der Verlaufsuntersuchung von Patienten M. Pompe kommen verschiedene Methoden zum Einsatz, die im Folgenden einzeln erläutert werden.

#### **3.4.1 Laborchemische Diagnostik**

Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe zeigen typischerweise eine CK-Erhöhung (Jack et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Ebenso erhöht sein können LDH, GOT und GPT (Jack et al. 2006). Die Ausscheidung des Glukose-Tetrasaccharid (Glc4) im Urin ist bei verschiedenen Glykogenspeichererkrankungen erhöht und somit nicht spezifisch für den Morbus Pompe alleine (Kishnani et al. 2006). Glc4 kann jedoch bei gesicherter Diagnose als Verlaufsparemeter im Plasma und Urin verwendet werden (An et al. 2005). Charakteristisch für das Vorliegen eines M. Pompe sind im PAS-gefärbten Blutaussstrich nachweisbare vakuolisierte Lymphozyten, die Glykogen enthalten (Baethmann 2006; Kishnani et al. 2006). Bei anderen Speichererkrankungen können im Blutaussstrich zwar ebenso vakuolisierte Lymphozyten gefunden werden, diese sind aber nicht PAS positiv (Baethmann 2006).

#### **3.4.2 Kardiale Diagnostik**

Die Echokardiographie ist für die Initial- und Verlaufsdiagnostik bei Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe von großer Bedeutung. Meist sieht man eine ventrikuläre Hypertrophie, seltener sind auch die Vorhöfe mit betroffen (Levine et al. 2008). Eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes kann bestehen (Kishnani et al. 2006; Levine et al. 2008). Eine Erniedrigung der sog. Shortening Fraction als Maß für die Kontraktilität des Herzmuskels kann Zeichen der Herzinsuffizienz sein (Levine et al. 2008).

Im EKG können sich Zeichen einer ventrikulären Hypertrophie ebenso wie eine verkürzte PQ-Zeit, hohe QRS-Komplexe und andere Rhythmusstörungen zeigen (Howell et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Bei bereits deutlicher respiratorischer Insuffizienz können Zeichen einer pulmonalen Hypertension gefunden werden (Howell

et al. 2006; Kishnani et al. 2006).

Brain Natriuretic Peptide (BNP) und pro-BNP sind laborchemische Marker für die Schwere einer Herzinsuffizienz, und sind daher oft bei Diagnosestellung erhöht. Auch diese Parameter können als Verlaufsparemeter benutzt werden (Kishnani et al. 2006). Das kardiale MRT ist prinzipiell eine gute, nicht invasive Methode zur Bewertung der Herzfunktion. Da es jedoch eine Sedierung erfordert, ist es aufgrund des hohen Narkoserisikos bei der infantilen Verlaufsform des M. Pompe kein geeignetes Verfahren (Barker et al. 2010).

### **3.4.3 Histopathologische Diagnostik**

Die Muskelbiopsie zeigt in der Regel das Bild einer vakuolären Myopathie (Baethmann 2006; Howell et al. 2006). Die Vakuolen sind Ausdruck der abnormen Speicherung von Glykogen in den Muskelzellen, welches bei Übersichtsfärbungen ausgewaschen wird. Das Glykogen kann aber bei Verwendung einer PAS-Färbung nachgewiesen werden (Baethmann 2006; Thurberg et al. 2006). In schwer betroffenen Muskeln kann sich eine Bindegewebsvermehrung und Faseratrophie zeigen. Auch sog. "Ragged red fibers", können in der Trichromfärbung nachweisbar sein (Baethmann 2006). Während bei Patienten mit infantiler Verlaufsform die Muskelbiopsie immer eindeutig pathologisch verändert ist, kann bei Erwachsenen die Biopsie falsch negative Befunde erbringen (Thurberg et al. 2006). Eine unauffällige Muskelbiopsie kann daher bei älteren Patienten das Vorliegen eines M. Pompe nicht ausschließen (Baethmann 2006).

### **3.4.4 Enzymaktivitätsbestimmung**

Die Aktivität der sauren  $\alpha$ -Glucosidase kann in Fibroblasten, im Muskelbiopsat, in Lymphozyten und aus Trockenblut bestimmt werden (Jack et al. 2006; Kishnani et al. 2006). Zwar stellt die Bestimmung aus Fibroblasten den Goldstandard dar, doch müssen hierfür zunächst die Hautzellen angezüchtet werden. Einfacher ist die Bestimmung in Leukozyten, doch enthalten diese Zellen andere saure Maltasen, die ebenso wie eine zu lange Dauer des Probetransports zu falsch negativen Ergebnissen führen können (Kishnani et al. 2006). Die Bestimmung aus

Trockenblut ist mittlerweile als Routinemethode etabliert und stellt eine Alternative zur Untersuchung aus Leukozyten dar, da der Probentransport als mögliche Fehlerquelle entfällt. Im Muskelbiopsat kann neben einer Bestimmung der  $\alpha$ -Glukosidase-Aktivität auch eine Bestimmung des Glykogengehalts erfolgen. (Baethmann 2006).

### **3.4.5 Molekulargenetik, CRIM-Status und Antikörperbildung**

Eine molekulargenetische Untersuchung wird als Konfirmationsdiagnostik bei allen Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe empfohlen (Hahn 2013). Die genetische Diagnostik ist auch wichtig für die Beratung weiterer ratsuchender Familienmitglieder. Mittlerweile wurden über 350 verschiedene Mutationen des GAA-Gens beschrieben. Es wurden Missense- und Nonsense Mutationen, Splicing Defekte sowie kurze und lange Deletionen und Insertionen gefunden (Van der Kraan et al. 1994). Einige Mutationen treten gehäuft in bestimmten ethnischen Gruppen auf (Van der Kraan et al. 1994; Kishnani et al. 2006). Bei kaukasischen Patienten wird zum Beispiel gehäuft eine Deletion von Exon 18 gefunden (Van der Kraan et al. 1994). Eine genetische Untersuchung der Eltern wird ebenfalls empfohlen und ist obligat bei weiterem Kinderwunsch (Baethmann 2006). Eine Pränataldiagnostik aus Chorion- oder Amnionzellen ist routinemäßig möglich (Baethmann 2006; Howell et al. 2006).

Zwar weisen alle Patienten mit infantiler Verlaufsform bei Bestimmung der Enzymaktivität in Fibroblasten eine Restaktivität von  $< 1\%$  auf, doch kann bei diesen Kindern noch zwischen solchen differenziert werden, die ein nicht funktionsfähiges Protein bilden und solchen, bei denen keinerlei Eiweiß gebildet. Diese Differenzierung kann durch eine Western-Blot-Analytik in einzelnen wenigen Laboren weltweit erfolgen. Patienten, bei denen kein Restenzym nachgewiesen werden kann, werden als Cross Reactive-Immunistained Material (CRIM)-negativ bezeichnet. Bei Kindern mit einem negativen CRIM-Status kommt es deutlich häufiger als bei CRIM-positiven Patienten zur Bildung von neutralisierenden IgG-Antikörpern, die die Effektivität der Enzymersatztherapie negativ beeinflussen (Kishnani et al. 2009). Bei Nachweis von Mutationen, für die der CRIM-Status bereits ermittelt wurde, kann anhand der molekulargenetischen Befunde allein der CRIM-Status festgelegt werden (Reuser et al. 1978). Dies ist aber aufgrund der Vielzahl der Mutationen nur bei einem Teil der Patienten möglich.

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1 Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Datenerhebung**

Es wurden alle Ärzte in Deutschland angeschrieben oder persönlich kontaktiert und um Kooperation gebeten, die potentiell Patienten mit einer infantilen Verlaufsform eines M. Pompe betreuen. Hierzu gehörten insbesondere Ärzte, die in Neuromuskulären Zentren mit pädiatrischem Schwerpunkt tätig sind, und solche, die in Stoffwechselzentren und -ambulanzen arbeiten. Über diese Ärzte wurden dann die Eltern der Patienten kontaktiert und um Einwilligung für die retrospektive Datenerhebung in anonymisierter Form gebeten. Bei Kindern, die bereits verstorben waren, wurden die Daten ohne Einwilligung der Eltern erhoben. Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Gießen eingeholt (Ethikvotumnummer 161/12).

Kriterien für den Einschluss in diese Studie waren die definitive Diagnosestellung einer infantilen Verlaufsform eines M. Pompe und der Beginn einer Therapie mit Alglucosidase Alfa (Myozyme®) bei in Deutschland geborenen Kindern im Zeitraum vom 1. Januar 2003 bis 31. Dezember 2010. Die Datenerhebung selbst wurde im August 2013 durchgeführt.

Die Diagnose einer klassischen infantilen Verlaufsform eines M. Pompe wurde als gesichert angesehen bei Manifestation der Erkrankung in den ersten sechs Lebensmonaten und echokardiographischem Nachweis einer hypertrophen Kardiomyopathie in Verbindung mit muskulärer Hypotonie und Muskelschwäche sowie signifikant erniedrigter Enzymaktivität in Lymphozyten und Konfirmation durch Bestimmung in Fibroblasten oder durch Mutationsanalytik des GAA-Gens.

Für die Erhebung der Daten wurden zwei Fragebögen konzipiert (Anhang 1 und 2). Mit Hilfe des sog. Initialfragebogens wurden die zur Diagnose führenden Symptome sowie die durchgeführte Diagnostik und ihre Ergebnisse erfragt. Der sog. Verlaufsfragebogen diente zur Erfassung des Verlaufes und des aktuellen Status bei letzter Vorstellung des Patienten. Hierzu wurden die Krankenakten vor Ort eingesehen.

## 4.2 Erfassung von allgemeinen Daten und von Daten mit Bezug zur EET

Es wurden die folgenden Variablen extrahiert:

- Alter bei Beginn der ersten Symptome
- Alter bei Diagnosestellung
- Alter bei Beginn der EET
- Alter bei Beatmungspflichtigkeit
- Alter bei Tod und Todesursache oder aktuelles Alter
- Durchgeführte Diagnostik und ihre Ergebnisse
- Verwendete Enzymdosis und sonstige Umstände der EET
- Probleme, Komplikationen, chirurgische Interventionen oder sonstige Maßnahmen mit Bezug zur EET
- CRIM-Status und Antikörper-Titer

## 4.3 Erfassung des motorischen Status

Zur Erfassung der motorischen Status wurden die beste erworbene motorische Leistung und die aktuelle motorische Leistung erfragt. Da die Erfassung motorischer Fähigkeiten insbesondere zu Beginn des Erhebungszeitraumes sehr unterschiedlich gehandhabt wurde, wurde zwischen den folgenden Fähigkeiten differenziert:

- Kein freies Sitzen
- Freies Sitzen
- Freies Laufen

Darüber hinaus wurden aber auch alle Daten weiterer motorischer Funktionstests wie zum Beispiel der Alberta-Infant-Motor-Scale (AIMS) oder des Pompe PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Index) erfasst, falls solche durchgeführt wurden. Der AIMS erlaubt die Beurteilung der motorischen Entwicklung von Kindern in den ersten 18 Monaten im zeitlichen Verlauf und in Relation zu Kindern gleichen Alters (Darrah et al. 1998). Der AIMS wurde auch in anderen Studien bei Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe verwendet (Klinge et al. 2005; Kishnani et al. 2007), (Darrah et al. 1998; Campbell et al. 2002). Der Pompe PEDI ist ein Fragebogen, der ursprünglich zur Beurteilung behinderter Kinder entwickelt wurde. Er wurde dann in den USA weiterentwickelt, um die motorische Entwicklung, die Selbstständigkeit und die sozialen

Fähigkeiten bei Kindern mit M. Pompe älter als 2 Jahre mit Morbus Pompe zu erfassen. Eine validierte deutsche Version dieses Testes existiert leider nicht (Haley et al. 2003).

#### **4.4 Erfassung des kardialen Status**

Der kardiale Status wurde bei den Patienten analysiert, für die echokardiographische Daten zumindest bei Beginn sowie nach 6 und 12 Monaten EET vorlagen. Es wurden für die Auswertung Daten benutzt, die im M-Mode erhoben wurden. Der M-Mode ist eine eindimensionale Darstellung, die erlaubt nicht-invasiv die kardiale Funktion und Anatomie zu messen und in Zahlen auszudrücken (Kampmann et al. 2000). Es wurden die Ergebnisse von Standardschnitten wie apikaler Zwei- und Vierkammerblick verwendet, um die linksventrikuläre und interventrikuläre Wanddicke sowie den inneren Durchmesser des linken Ventrikels in Systole und Diastole zu erhalten. Echokardiographische Befunde wurden nur dann verwendet, wenn die Untersuchungen von einem versierten Kinderkardiologen mit einem 5-MHz-Schallkopf durchgeführt worden waren. Für die Auswertung wurden die folgenden Parameter benutzt:

- Interventrikuläre Septumdicke während der Diastole (IVS)
- Linksventrikuläre Hinterwanddicke während Diastole (LVHW)
- Shortening Fraction (SF)

Die Dicke von IVS und LVHW wurden als Marker für die kardiale Hypertrophie und die SF wurde als Parameter für die Kontraktilität des Herzmuskels angesehen. Die erhobenen Werte wurden in Relation zu Normwerten gesetzt (Kampmann et al. 2000). Eine SF von >30% wurde als normal, eine von 25-30% als leicht und eine von kleiner 25% als deutlich pathologisch gewertet (Kampmann et al. 2000) Weiterhin wurden die zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente erfasst.

#### **4.5 Erfassung von Schluckstörungen / gastrointestinalen Problemen / Hör- und Sprachstörungen / Orthopädischen Problemen**



Es wurden die Art der Ernährung und mögliche gastrointestinale Probleme wie Reflux, Obstipation oder Durchfälle erfasst. Zudem wurde erfasst, ob die Patienten eine Gedeihstörung entwickelten und in welcher Form diese therapiert wurde. Als Gedeihstörung wurde hierbei ein Körpergewicht unterhalb der 3. Perzentile bei oberhalb der 3. Perzentile liegender Körperlänge definiert.

Darüber hinaus wurden alle durchgeführten diagnostischen Untersuchungen und Befunde mit Bezug zur Grunderkrankung wie bspw. Hörprüfungen, Röntgen- und MRT-Untersuchungen oder Befunde testpsychologischer Untersuchungen extrahiert. Weiterhin wurden durchgeführte Operationen und Prozeduren mit Bezug zur Grunderkrankung wie z.B. Kontrakturoperationen erfasst. Zusätzlich zur Enzyersatztherapie durchgeführte supportive Therapien wie Physiotherapie, Atemtherapie und Training mit dem Galileo-Gerät zur Behandlung der Muskelhypotonie, Physiotherapie oder Orthesen zur Vorbeugung bzw. Behandlung von Kontrakturen, Ergo- und Logotherapie für Feinmotorik und Sprache und psychosoziale Betreuung der Familien wurden ebenfalls aus den Akten extrahiert.

#### **4.6 Statistik**

Alle Daten in dieser Doktorarbeit sind als Medianwerte und Spannweite dargestellt. Zum Vergleich von Medianwerten zwischen einzelnen Gruppen wurde der Mann-Whitney-Rangsummentest verwendet. P-Werte  $< 0.05$  wurden als statistisch relevant interpretiert. Für die Durchführung der Statistik wurde das Statistik- und Graphikprogramm Sigmaplot 11.0 verwendet.

## **5. Ergebnisse**

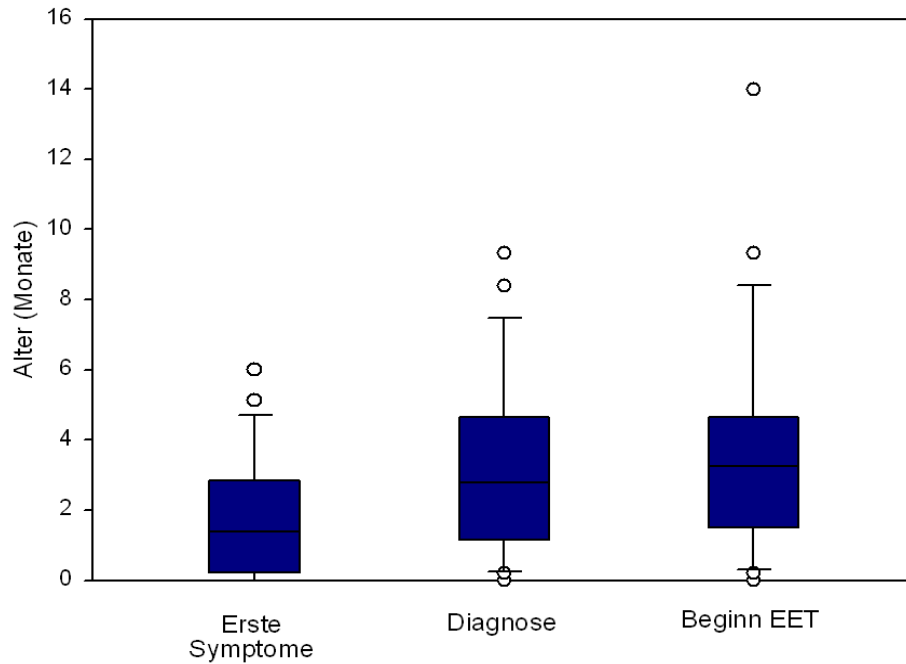
Dreiundzwanzig Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Datenerhebung. 10 Kinder (43%) waren weiblich. Zwölf Kinder waren deutscher, 10 türkischer und eines arabischer Abstammung. Alle identifizierten potentiellen Patienten erhielten eine EET und keine Familie lehnte die Teilnahme an der Studie ab. Basierend auf jährlichen Geburtenzahlen von 665.000 bis 707.000 in Deutschland in den Jahren 2003 bis 2010 (Pötzsch 2012) ergibt sich aus der Zahl der identifizierten Patienten eine Inzidenz für die infantile Verlaufsform des M. Pompe von circa 1:208.000.

### **5.1 Initiale Symptomatik**

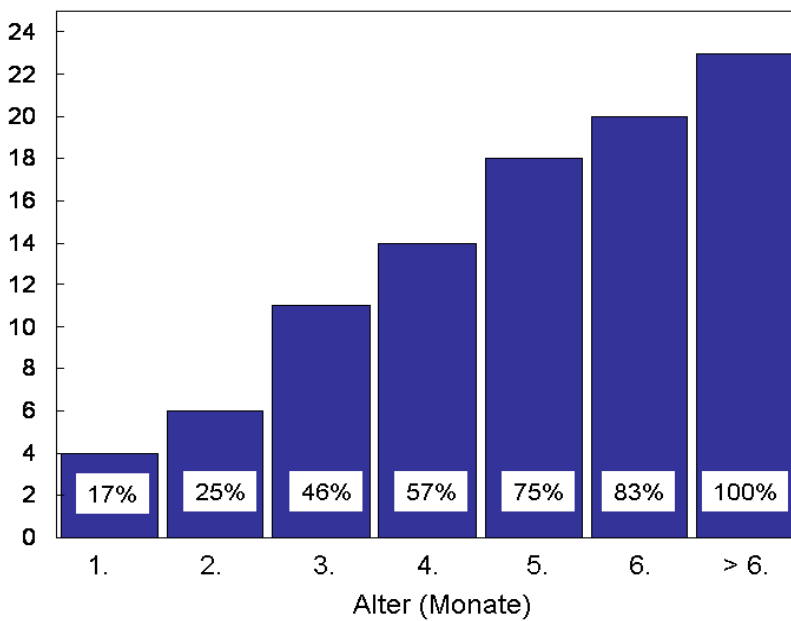
Die zur weiteren Abklärung führende Erstsymptome waren bei 13 Kindern (56%) kardiale Probleme oder klinische Zeichen der Herzinsuffizienz, bei sechs Patienten (26%) eine muskuläre Hypotonie oder Zeichen einer Muskelschwäche und bei drei Patienten (13%) eine Gedeihstörung bei Trinkschwäche. Bei einem Patient war ein Geschwisterkind an M. Pompe verstorben, so dass eine Pränataldiagnostik durchgeführt worden war und die Diagnose vor Auftreten erster Symptome bekannt war. Bei 6 von 23 Kindern (26%) ergab die Anamnese Auffälligkeiten in der Neonatalperiode wie Frühgeburtlichkeit, pulmonale Adaptationsstörung / Sättigungsabfälle oder Neugeboreneninfektion. Ein Kind (4%) wies eine Gaumenspalte auf.

Bei allen Kindern (100%) war die CK bei Erstvorstellung auf mindestens das Zweieinhalbfache der Norm erhöht. Zudem zeigten alle Patienten (100%) echokardiographisch Zeichen einer hypertrophen Kardiomyopathie. Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz bestanden zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Krankenhaus bei 10 Kindern (43%). Bei zehn Kindern (43%) bestand eine Gedeihstörung mit einem Gewicht unterhalb der 3. Perzentile.

Das mediane Alter bei Auftreten erster Symptome betrug 1.4 (Spannweite 0-5.0) Monate und das bei Diagnosestellung 2.8 (Spannweite 0-9.3) Monate (Abb. 5.1). Vor Beginn der EET hatten 19 Patienten (82%) keinerlei motorische Meilensteine erreicht. Drei Patienten (13%) konnten sich von Bauch- in Rückenlage drehen und ein Patient (4%) konnte mit Hilfe sitzen.



**Abbildung 2:** Boxplot mit Darstellung von Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum für das Alter bei ersten Symptomen, bei Diagnosestellung und bei Beginn der EET für 23 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe.



**Abbildung 3:** Kumulatives Alter bei Beginn der EET für 23 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe.

## 5.2 Initialdiagnostik

Bei allen 23 Patienten erfolgte eine Bestimmung der Enzymaktivität in Lymphozyten. Bei sechs Patienten (26%) wurde die Diagnose eines M. Pompe mittels Messung der Enzymaktivität in Fibroblasten und bei 22 Patienten (95%) durch molekulargenetische Diagnostik gesichert. Eine Muskelbiopsie wurde bei 9 Patienten (39%) durchgeführt und zeigte in allen Fällen den Befund einer vakuolären Myopathie mit erhöhtem Glykogengehalt und reduzierter Aktivität der  $\alpha$ -Glucosidase. Eine Bestimmung der  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität im Trockenblut erfolgte bei 5 Patienten (22%) und ergab bei allen einen eindeutig pathologischen Befund. Der CRIM-Status wurde initial oder im Verlauf bei 10 Patienten (40%) bestimmt. Eine regelmäßige Bestimmung der GAA-Antikörper erfolgte in der untersuchten Kohorte nicht.

## 5.3 Enzymersatztherapie

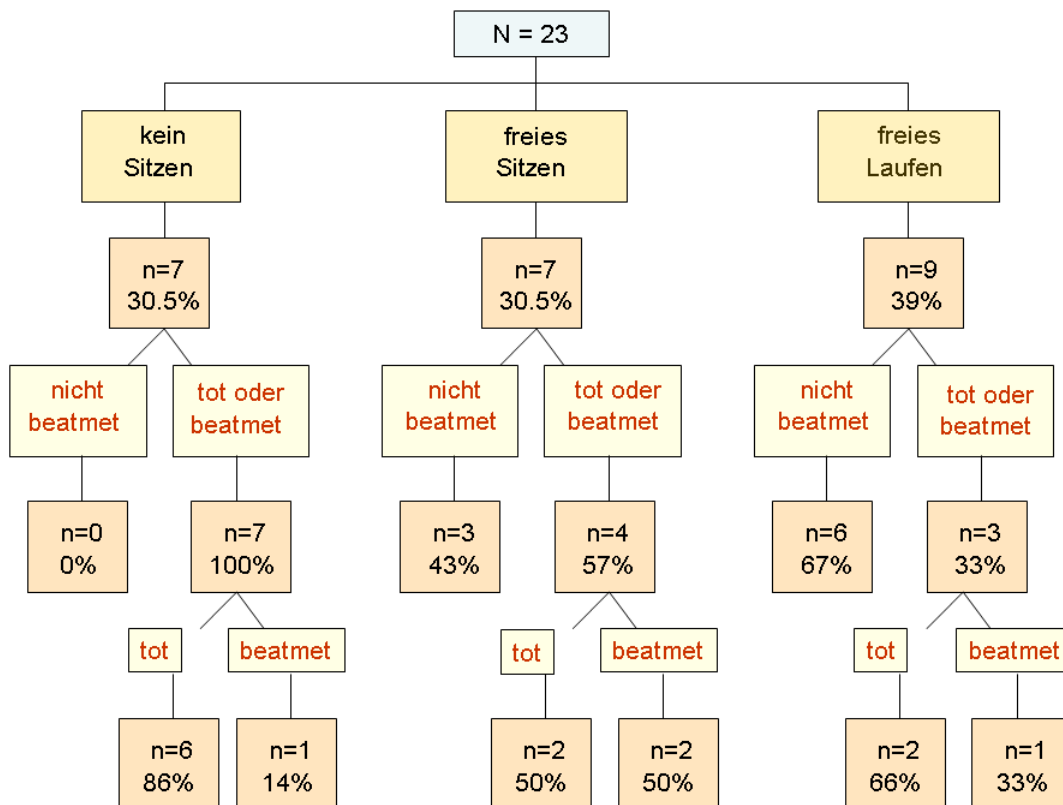
Das Alter bei Beginn der Enzymersatztherapie betrug 3.3 (Spannweite 0-9.3) Monate (Abb.3). Das Intervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn betrug im Median 0.5 (Spannweite 0-2.8) Monate. Bei 4 Patienten (17%) wurde die EET im ersten, bei 2 (9%) im zweiten, bei 5 (22%) im dritten und bei 2 (9%) im vierten Lebensmonat begonnen (Abb. 2). Bei dem Patienten, bei dem die Diagnose schon pränatal gestellt wurde, wurde die EET bereits am dritten Lebenstag begonnen.

Bei 12 Patienten (52%) wurde die empfohlene  $\alpha$ -Glucosidase Alfa Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht zweiwöchentlich intermittierend oder dauerhaft erhöht. Die Enzymdosis wurde in 9 Fällen verdoppelt, bei 9 Patienten auf 30 mg/kg Körpergewicht gesteigert und bei einem Kind sogar auf 40 mg/kg Körpergewicht erhöht. Die Gründe für eine Erhöhung der Enzymdosis waren eine Verschlechterung des motorischen oder pulmonalen Status bei 9, eine ausgeprägte Muskelschwäche vor Beginn der EET und eine Herzinsuffizienz mit nur protrahiertes Besserung unter Standarddosis bei 2 Kindern. Bei 5 dieser Patienten wurde der Effekt der Dosissteigerung von den betreuenden Ärzten als positiv beurteilt. Stärkere allergische Reaktionen (Grad III oder IV), die eine sofortige Unterbrechung der Enzymtherapie und/oder die Gabe von Notfallmedikamenten erforderlich machten, traten bei 6 Patienten auf (26%). Hierbei handelte es sich in 3 Fällen um ein Exanthem bzw. eine Urtikaria. In je einem Fall traten eine Tachykardie, eine Atemnot oder ein Blutdruckabfall auf. Bei keinem Kind musste die EET aufgrund der allergischen Reaktionen oder wegen anderer

Nebenwirkungen abgebrochen werden. Aufgrund der regelmäßigen EET und der damit verbundenen Blutentnahmen erfolgte eine Portimplantation bei fünfzehn Patienten (65%).

#### 5.4 Effekte der Enzyersatztherapie im Hinblick auf Überleben und motorische Entwicklung

Die Effekte der EET im Hinblick auf das Gesamt und Ventilator-freie Überleben sowie in Relation zum besten erreichten motorischen Status sind in Abbildung 3 zusammengefasst. Der beste motorische Status der Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Beginns der EET ist in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4:** Prognose bezüglich Überleben und beatmungsfreiem Überleben in Abhängigkeit vom besten erreichten motorischen Status für 23 Kinder mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe.

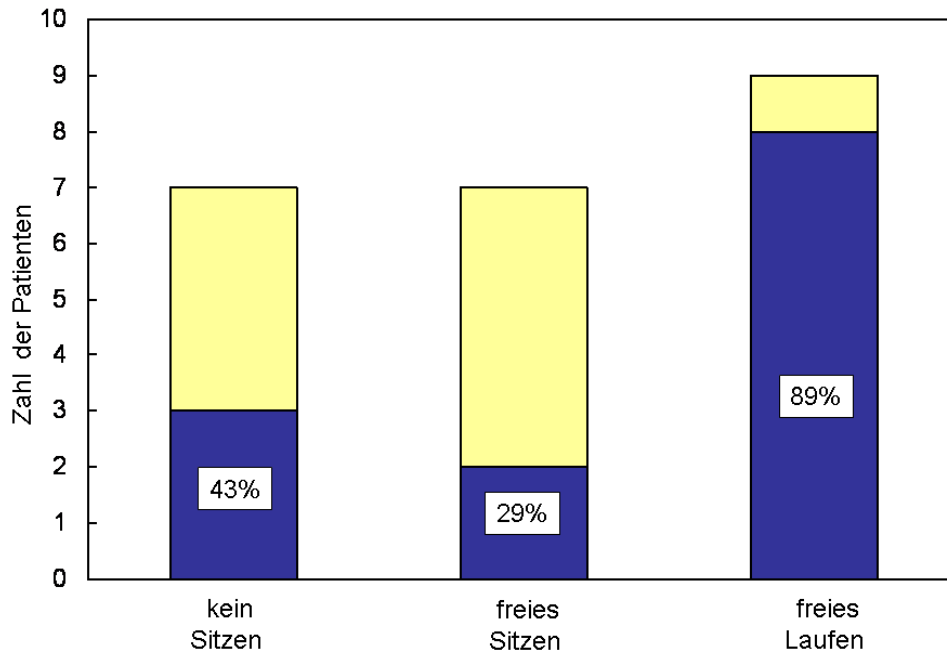
Die Gesamtmortalität in der untersuchten Kohorte betrug 43% (10 Patienten). Weitere 4 Patienten (17%) wurden beatmungspflichtig. Zwei dieser Kinder sind komplett tetraplegisch. Das mediane Alter bei Tod betrug 21.1 (Spannweite 8.0-41.8) Monate. Das Alter der aktuell 13 zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebenden Kinder beträgt 62.8 (Spannweite 43.3-122.1) Monate.

Ein Kind verstarb im Rahmen einer kardialen Arrhythmie bei unaufhaltsam zunehmender hypertropher Kardiomyopathie und bei einer weiteren Patientin wurde eine Tachyarrhythmie als Todesursache vermutet. Ein Kind verstarb im Rahmen einer schweren Sepsis und Lungenentzündung. In den restlichen 7 Fällen wurde von den Eltern eine invasive Beatmung, die notwendig gewesen wäre, um die respiratorische Situation zu verbessern, abgelehnt.

Zwei CRIM-negative Patienten verstarben im Alter von 8 und 14 Monaten ohne dass sie irgendwelche motorischen Fortschritte unter der EET gemacht hatten. Es starben auch 3 der 8 CRIM-positiven Patienten im Alter von jeweils 27, 31, und 36 Monaten. Zwei dieser Patienten konnten frei Sitzen und ein Kind konnte frei laufen.

Sieben Patienten (30.5%) erreichten auch trotz EET nicht die Fähigkeit frei zu Sitzen. Sechs Patienten (26%) erlernten als beste motorische Fähigkeit das freie Sitzen, während 10 Patienten frei Laufen konnten (43%). Insgesamt zeigten 7 von 23 Patienten (30.5%) keine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten trotz Enzyersatztherapie und bei 5 Patienten (22%) (3 der 12 Kinder die frei Sitzen lernten und 2 der 7, die frei Laufen konnten) kam es zu einer sekundären Verschlechterung mit Verlust erreichter motorischer Meilensteine (Abb. 5). Bei den 2 Kindern, die frei Laufen konnten, kam es im Rahmen eines Infektes der oberen Atemwege bzw. einer Pneumonie im Alter von 3 ½ bzw. 4 Jahren zu einer abrupten und unerwarteten klinischen Verschlechterung. Eines dieser Kinder verstarb und das andere musste künstlich beatmet werden.

Eine detaillierte Erfassung der motorischen Entwicklung im Verlauf mittels AIMS oder PEDI-Pompe erfolgte lediglich bei 8 Kindern, so dass eine Auswertung dieser Daten nicht sinnvoll war. Die Befunde dreier Kinder, bei denen mehrfach eine Erfassung des motorischen Status mittels AIMS erfolgte, sind aber in Abschnitt 5.11 (Kasuistiken) dargestellt.

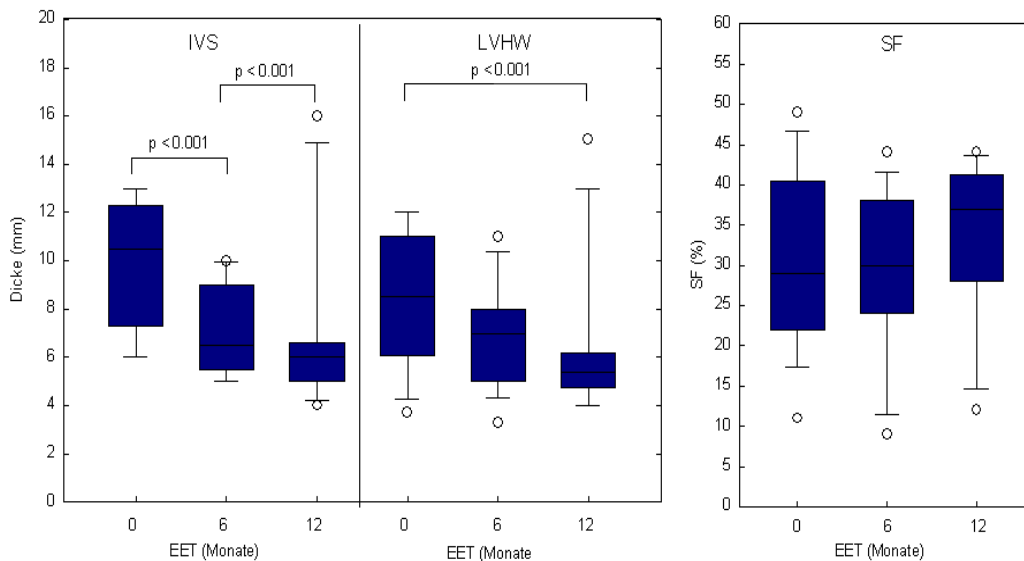


**Abbildung 5:** Beste erreichte motorische Fähigkeit in Abhängigkeit vom Beginn der EET für 23 Kinder mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. Blaue Balkenanteile entsprechen Patienten mit Beginn der EET in den ersten 3 Lebensmonaten und gelbe Balkenanteile Kindern mit späterem Beginn.

## 5.5 Effekte der Enzyersatztherapie am Herz

Klinische, laborchemische oder echokardiographische Zeichen einer Herzinsuffizienz machten bei 17 Patienten (74%) eine antikongestive Medikation erforderlich. Zu den eingesetzten Medikamenten gehörten Beta-Blocker in 11, Diuretika in 10 und Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer in 4 Fällen. Ein Kind wurde mit einem Kalziumkanalblocker behandelt. Zudem wurden bei 2 Kindern Digoxine gegeben, die eigentlich als nicht zur Behandlung bei diesem Krankheitsbild geeignet angesehen werden (Kishnani 2010).

Für 17 Patienten (74%) lagen verwertbare echokardiographische Daten bei Beginn, für 15 (65%) nach 6 und für 12 (52%) nach 12 Monaten EET vor. Definitionsgemäß waren bei allen Kindern zu Beginn der EET das IVS und die LVHW verdickt. Zudem war die SF bei 6 von 17 Patienten (35%) herab gesetzt. Die IVS-Dicke hatte statistisch relevant nach 6 Monaten und die LVHW-Dicke signifikant nach 12 Monaten EET abgenommen (Abb. 6).

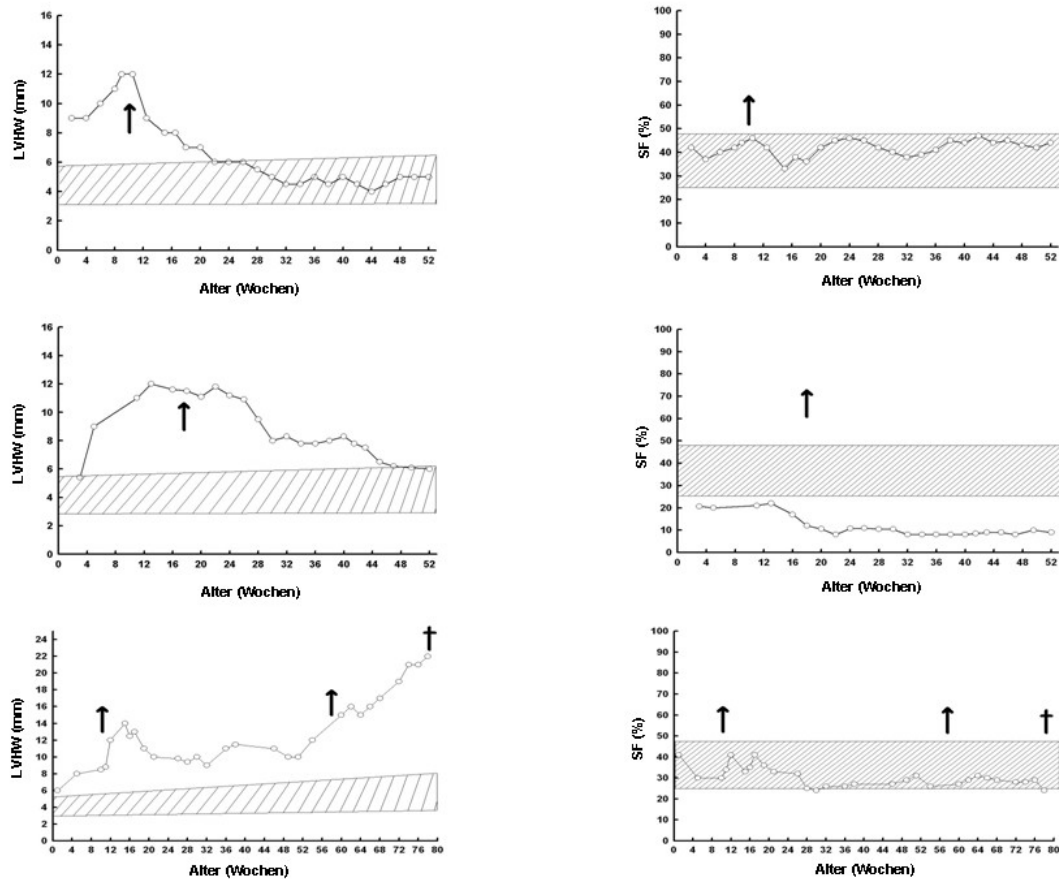


**Abbildung 6:** Interventrikuläre Septumdicke (IVS) und linksventrikuläre Hinterwanddicke (LVHW) nach zu Beginn (n = 17) sowie nach 6 (n = 15) und 12 Monaten (n = 12) EET.

Die IVS-Dicke war bei 7 Kindern nach 6 Monaten vollständig normalisiert und hatte bei weiteren 7 Patienten in diesem Zeitraum deutlich abgenommen. Allerdings zeigte ein Patient trotz Erhöhung der Enzymdosis auf 40 mg/kg Körpergewicht eine weitere Zunahme. Die SF blieb bei 4 der 15 Kinder, für die Daten nach 6 Monaten EET



vorlagen ( $2x < 30\%$  und  $2x < 25\%$ ), und bei 3 von 12 Kindern, die nach 12 Monaten EET untersucht wurden, reduziert. Die Abbildung 7 zeigt exemplarisch 3 verschiedene Verläufe im Hinblick auf Herzmuskeldicke und Kontraktilität unter EET.



**Abbildung 7:** Exemplarische Darstellung der Veränderung von linksventrikulärer Hinterwanddicke (LVHW) und Shortening Fraction (SF) im Verlauf und in Relation zu Normalwerten (Kampmann et al. 2000) für 3 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. Schraffierte Flächen entsprechen den Normbereichen und Pfeile dem Beginn der Enzymersatztherapie mit 20 mg/kg Körpergewicht bzw. der Steigerung auf 40 mg/kg Körpergewicht (unteres Panel). Oberes Panel: Patient mit gutem Ansprechen auf die EET. Rasche Normalisierung von LVHW-Dicke und SF. Mittleres Panel: Patient mit moderatem Ansprechen auf die EET. Langsame Normalisierung der LVHW-Dicke bei aber anhaltender Reduktion der SF im Sinne einer dauerhaft eingeschränkten Kontraktilität des Herzens. Unteres Panel: Patient ohne Ansprechen auf die EET. Trotz Steigerung der Enzymdosis (2. Pfeil) weitere Zunahme der LVHW-Dicke bei grenzwertiger SF mit Tod im Alter von 78 Wochen aufgrund einer Herzrhythmusstörung (Kreuz).

## 5.6 Schluckstörung / Gedeihstörung / Gastroösophagealer Reflux / Karies

Zusätzlich zu den 3 Patienten, bei denen bereits initial eine Gedeihstörung bestand, führte die Schwäche der orofazialen Muskulatur bei weiteren 12 Kindern zu einer ungenügenden Nahrungsaufnahme (65%). Dies machte bei 11 Kindern (48%) eine PEG-Sondenanlage notwendig. Ein klinisch relevanter gastroösophagealer Reflux trat bei sieben Patienten (29%) auf. Eine Fundoplicatio erfolgte bei 5 Kindern (22%). Bei 4 dieser Patienten (17%) kam es zu Aspirationsereignissen; einmal mit Reanimationspflichtigkeit. In allen Fällen traten nach Fundoplicatio keine erneuten Aspirationen mehr auf. Bei 6 Kindern kam es zur Entwicklung von Karies im Kleinkindalter (ECC = Early Childhood Caries). Bei 3 Kindern (13%) machte das Vorliegen einer ECC Grad III eine Zahnsanierung in Narkose erforderlich (Abb. 8).



**Abbildung 8:** ECC Grad III bei einem 24 Monate alte Jungen mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe.

## 5.7 Hörstörung / Sprachstörung

Eine Hörprüfung mittels Brainstem-Evoked Response Audiometry (BERA) oder Tonschwellenaudiometrie erfolgte bei 14 Kindern des Patientenkollektivs. Bei 3 Kindern wurde eine cochleäre Schwerhörigkeit von > 30 dB diagnostiziert, die eine Hörgeräteversorgung erforderlich machte. Eine Schwäche der orofazialen Muskulatur wurde für alle 23 Patienten (100%) angegeben. Eine Sprachentwicklungsverzögerung wurde für 12 Patienten (50%) dokumentiert; eine detaillierte logopädische Testung erfolgte aber bei keinem Kind. Eine logopädische Therapie oder eine Mundboden-Stimulationstherapie nach Castillo-Morales erfolgten bei 15 Kindern (65%). Bei einem Kind wurde aufgrund der ausgeprägten Sprachstörung bei fazialer Muskelschwäche eine Veloplastik durchgeführt.

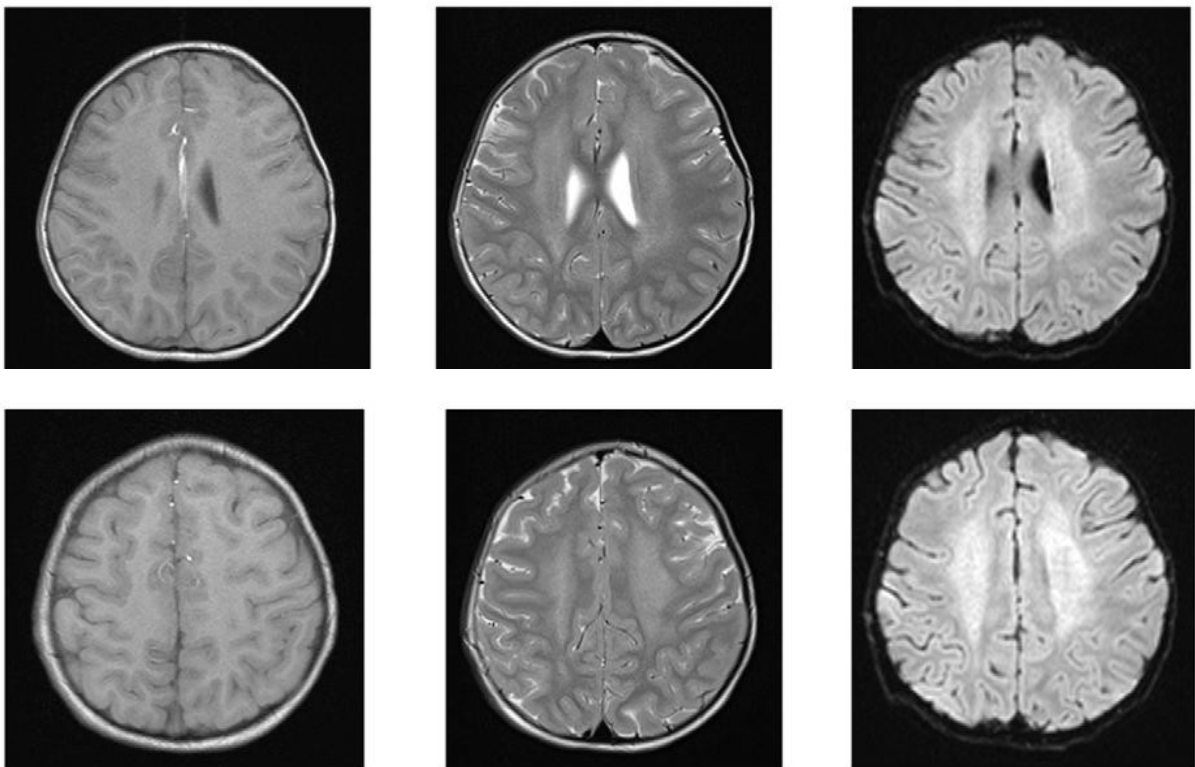
## **5.8 Respiratorische Probleme**

Fünf Patienten (22%) erlitten mehr als einen respiratorischen Infekt oder eine Pneumonie innerhalb des ersten Lebensjahres, 14 Patienten (60%) erlitten im Laufe ihres Lebens rezidivierende respiratorische Infekte oder Pneumonien. Im Verlauf kam es bei 6 Patienten (26%) im Rahmen der Pneumonien zu Verschlechterung der Herzfunktion und bei zehn Patienten zu (43%) Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit zumindest passagerem Verlust motorischer Fähigkeiten.

Eine Sauerstoffgabe erfolgte bei einem Patienten (4%) ständig und wurde bei drei Patienten (13%) intermittierend durchgeführt. Fünf Patienten (22%) mussten im Rahmen einer subakut oder akut auftretenden respiratorischen Insuffizienz tracheostomiert werden, Bei keinem der Patienten erfolgten regelmäßige Lungenfunktionsprüfungen oder routinemäßige Verlaufsuntersuchungen in einem spezialisierten Schlaflabor mit Kapnographie. Bei 8 der 10 verstorbenen Patienten führten letztendlich respiratorische Probleme zum Tod. Addiert man zu diesen Patienten die 5 tracheotomierten und beatmeten Kinder, so sind bzw. waren bei 13 Kindern (56%) respiratorische Probleme der wesentliche Faktor für Morbidität und Mortalität.

## 5.9 Zentralnervöse Symptome / Kognitive Entwicklung

Bei 4 Patienten erfolgten MRT-Untersuchungen des Gehirns. Bei 3 dieser 4 Kinder waren leukenzephalopathische Veränderungen ohne pathologische Kontrastaufnahme nachweisbar (Abb. 9). Klinische Hinweise für eine spastische Bewegungsstörung fanden sich bei keinem dieser Kinder. Eine testpsychologische Diagnostik wurde bei keinem der Kinder im Patientenkollektiv durchgeführt.



**Abbildung 9:** T1-, T2- und TIRM-MRT-Sequenzen des Kopfes bei einem 20 Monate alten Mädchen mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. Insbesondere in den TIRM-Sequenzen (rechts) großflächige, gering inhomogene Signalanhebungen im periventriculären Marklager im Sinne einer Leukenzephalopathie.

## 5.10 Sonstige Probleme / Komplikationen im Verlauf

Tabelle 1 fasst die wichtigsten im Patientenkollektiv aufgetretenen Probleme und die notwendigen bzw. durchgeführten Operationen zusammen.

Eine schwerwiegende Katheterinfektion/-sepsis mit Notwendigkeit der Katheterentfernung trat bei zwei Patienten auf. Bei einer Patientin kam es zu einer Thrombose an der Katheterspitze; diese konnte lokal lysiert werden. Es erfolgte eine Katheterex- und Neuimplantation eines größeren Portsystems.

Bei zwei von 19 Patienten (10.5%), die eine Narkose oder Sedierung benötigten, kam es hierbei zu Komplikationen. Bei einem Patienten kam es zu Dyspnoe mit Intubationspflichtigkeit sowie Asystolie mit nachfolgender kardioplumoner Reanimation bei Narkoseeinleitung. Bei einem Patienten, der bislang klinisch nicht auffällig gewesen war und bei dem die Erkrankung noch nicht bekannt, war kam es bei Narkoseeinleitung zu EKG-Veränderungen im Sinne eines Blockbildes und Bradykardien mit nachfolgender kardiopulmonaler Reanimation.

Sieben Patienten (30.5%) entwickelten im Verlauf Kontrakturen und ein Kind zusätzlich eine Skoliose. Eine Patientin entwickelte eine beidseitige Fußheberschwäche; möglicherweise im Sinne einer zusätzlichen peripheren Neuropathie.

**Tabelle 1:** Übersicht über chirurgische Eingriffe, Komplikationen und Probleme bei 23 Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe

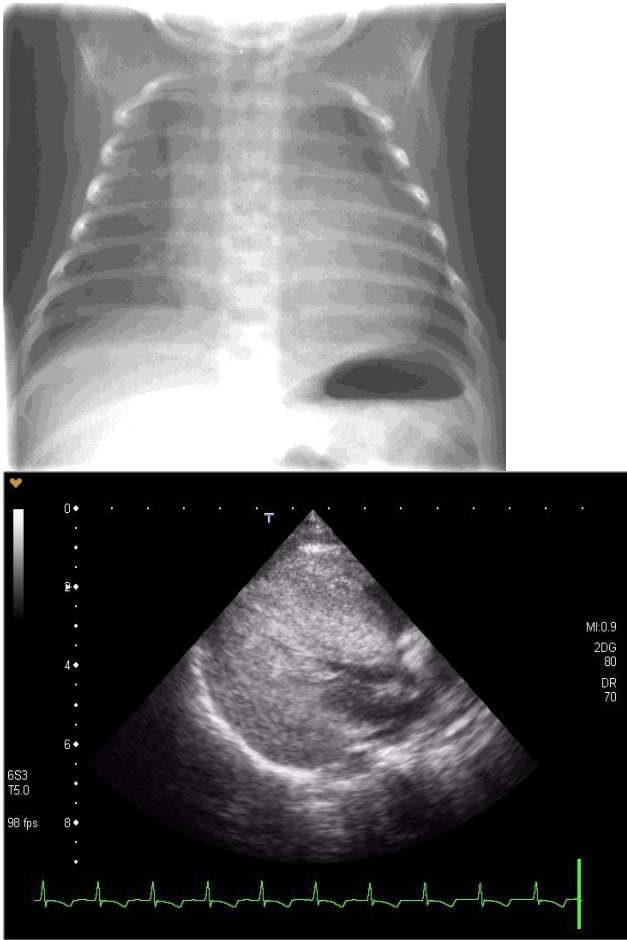
<b>Chirurgische Eingriffe</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Fundoplicatio	5	22%
Tracheostomie	5	22%
Muskelbiopsie	9	39%
PEG-Sondenanlage	11	48%
Portimplantation	15	65%
<b>Probleme / Komplikationen</b>		
Gastroösophagealer Reflux	7	30.5%
Gedeihstörung/Schluckstörung	15	65%
Rezidivierende Pneumonien	14	61%
Akute klinische Verschlechterung bei Infekt	5	22%
Anästhesiologische Komplikationen	2	9%
Komplikationen des Portsystems	3	13%
Allergische Reaktionen Grad III/IV	6	26%
Skoliose / Kontrakturen	7	30.5%
Hörstörung / Hörgeräteversorgung	3	13%
Karies	5	22%

## **5.11 Kasuistische Verläufe unter Enzyersatztherapie bei 3 Patienten**

Nachfolgend sind exemplarisch die Krankheitsverläufe bei 3 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe und deutlich unterschiedlichem Ansprechen auf die EET dargestellt.

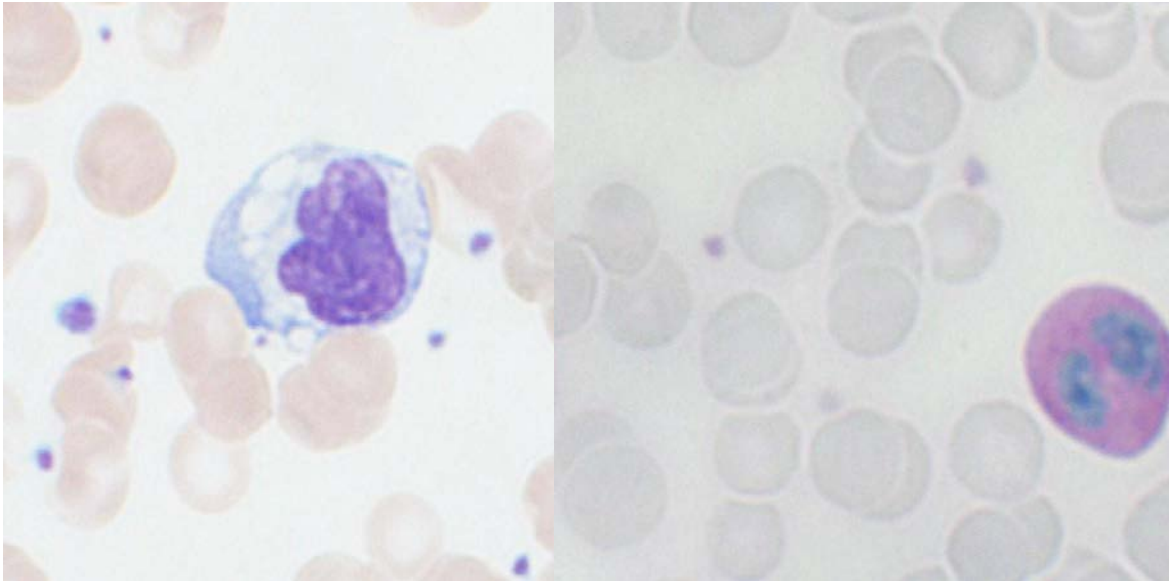
### **5.11.1 Patient 1 (GCM)**

Die Patientin war das 2. Kind gesunder konsanguiner türkischer Eltern. Das Mädchen wurde nach unauffälliger Schwangerschaft spontan zum Termin ohne Komplikationen geboren. Im Alter von 2-3 Wochen fielen ein vermehrtes Schwitzen beim Trinken und eine geringe Trinkmenge auf. Da ein Kind im Bekanntenkreis an einem Herzfehler litt und ähnliche Symptome gezeigt hatte, erfolgte die kinderardiologische Vorstellung. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme zeigte eine deutliche Kardiomegalie und die echokardiographische Diagnostik im Alter von 4 Wochen ergab den Befund einer schweren hypertrophen Kardiomyopathie (Abb. 10). Die Blutentnahme ergab zudem eine auf 1400 U/l erhöhte CK (normal < 200 U/l). Im Blutaussstrich waren vakuolisierte, PAS-positive Lymphozyten nachweisbar (Abb. 11).



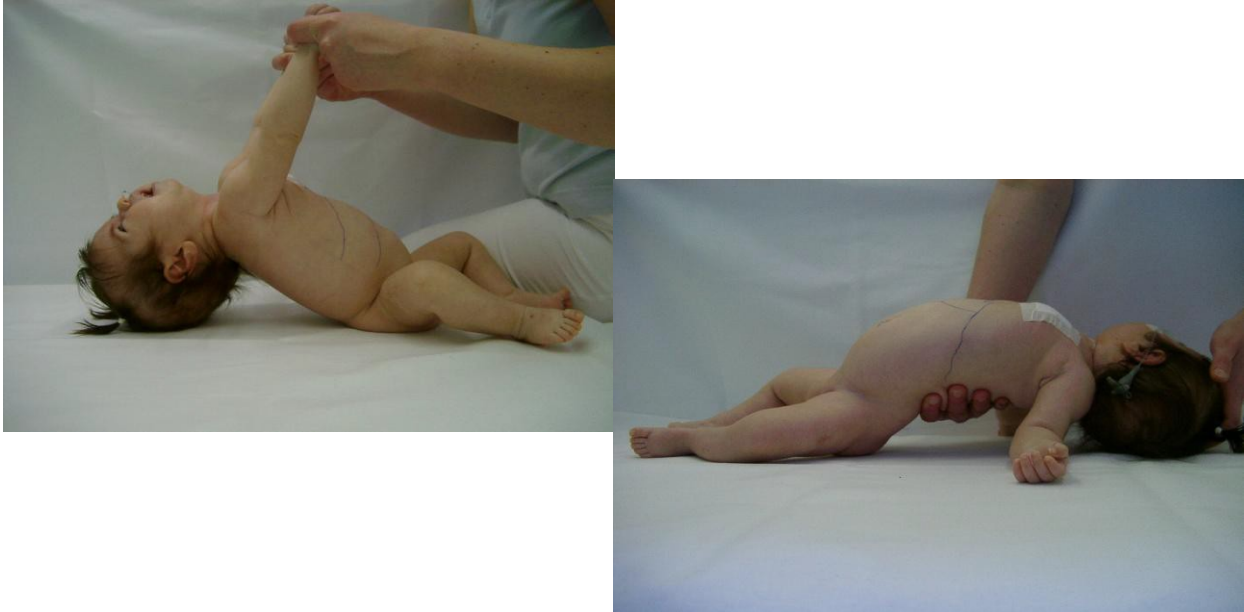
**Abbildung 10:** Röntgenthoraxaufnahme mit deutlicher Kardiomegalie und Echokardiographie mit schwerer hypertropher Kardiomyopathie im Alter von 2 Monaten





**Abbildung 11:** Vakuolisierte (links) und nach Färbung PAS-positive (rechts) Lymphozyten im peripheren Blutausstrich im Alter von 3 Monaten

Die kinderneurologische Untersuchung zeigte zu diesem Zeitpunkt einen unauffälligen Befund. Im Alter von 8 Wochen erfolgte die Diagnosestellung eines M. Pompe durch Bestimmung einer deutlich erniedrigten GAA-Aktivität in den Lymphozyten. Eine durchgeführte Muskelbiopsie ergab den Befund einer vakuolären Myopathie mit pathologisch vermehrter Glycogeneinlagerung und ebenfalls eine massiv herabgesetzter GAA-Aktivität. Im Rahmen des Eingriffs erfolgte zusätzlich eine Portanlage. Die molekulargenetische Diagnostik ergab eine homozygote Deletion im GAA-Gen. Zu diesem Zeitpunkt war klinisch nun auch eine ausgeprägte Muskelhypotonie und –schwäche erkennbar (Abb. 12).



**Abbildung 12:** Deutliche muskuläre Hypotonie mit ausgeprägtem Head lag im Traktionsversuch (links) und sog. umgekehrten U beim Anheben unter dem Rücken im Alter von 3 Monaten

Da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das Alglukosidase Alfa noch nicht in Europa zugelassen war, erfolgte der Beginn der EET im Alter von 12 Wochen auf Compassionate Use Basis. Kurz vor Beginn der EET kam es zu einer akuten respiratorischen Verschlechterung mit Notwendigkeit einer CPAP-Therapie über 4 Tage im Rahmen einer RSV-Infektion. Etwa 10 Wochen nach Beginn der EET waren deutliche Fortschritte in der motorischen Entwicklung zu erkennen und das Kind konnte im Alter von 48 Wochen frei Sitzen. Allerdings war das Kind niemals in der Lage, sich selbstständig aufzusetzen. Die kardiale Hypertrophie bildete sich über 40 Wochen nahezu vollständig zurück, doch blieb die Shortening Fraction bei dilatiertem linken Ventrikel dauerhaft erniedrigt. Im Verlauf bildete sich eine orofaziale Schwäche aus, die im Alter von 15 Monaten zu einer Abnahme des Körpergewichts mit einem Gewicht knapp unterhalb der 3. Perzentile führte. Parallel dazu kam es zu einer Aspirationspneumonie, als deren Ursache sich ein ausgeprägter gastroösophagealer Reflux herausstellte (Abb. 13).



**Abbildung 13:** Orofaziale Schwäche und hochgradiger gastroösophagealer Reflux in der oberen Magen-Darm-Passage.

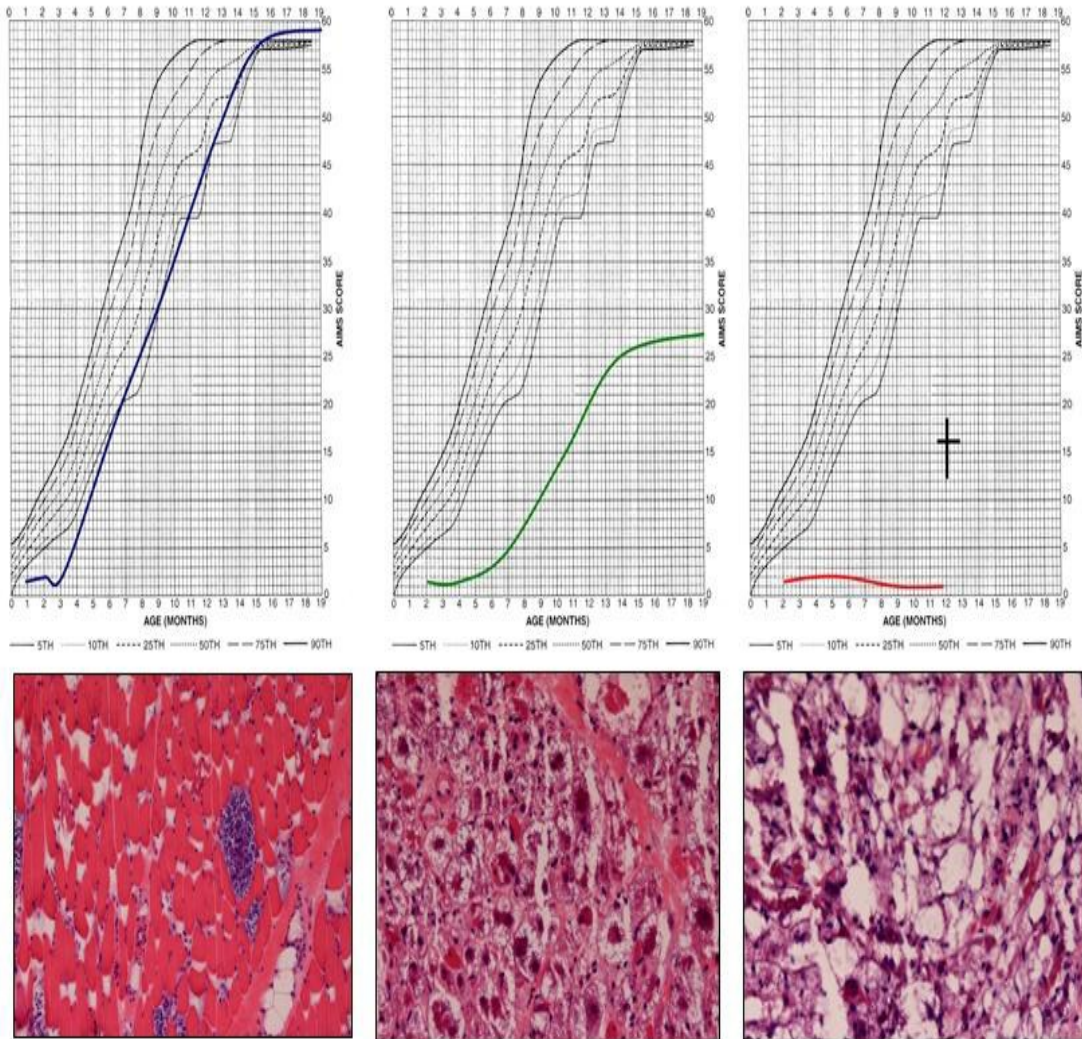
Aufgrund dieser Symptome erfolgten eine PEG-Sondenanlage und eine Fundoplicatio. Im Weiteren blieb der klinische Zustand des Mädchens relativ stabil, doch waren mehrfach stationäre Aufenthalte wegen Lungenentzündungen notwendig. Es bestand eine ausgeprägte Sprachentwicklungsverzögerung und die BERA zeigte eine leichte cochleäre Schwerhörigkeit von ca. 30 dB beidseits. Im Rahmen der Aspirationspneumonie erfolgte eine Steigerung der Enzymdosis auf 40 mg/kg Körpergewicht. Das Kind verstarb plötzlich und unerwartet zuhause im Alter von 3 ½ Jahren wahrscheinlich im Rahmen einer Tachyarrhythmie.

### 5.11.2 Patient 2 (LB)

Das Mädchen ist das erste Kind nicht verwandter deutscher Eltern. Sie wurde nach unauffälliger Schwangerschaft spontan zum Termin ohne Komplikationen geboren. Im Rahmen einer Neugeboreneninfektion mit Atemnot erfolgten ein Röntgen des Thorax und eine Echokardiographie. Hier zeigten sich im Röntgenbild einer Kardiomegalie und im Echokardiogramm ein kleiner Vorhofseptumdefekt sowie eine hypertrophe Kardiomyopathie. Es wurde eine antikongestive Medikation mit Lasix, Captopril und Aldactone begonnen. Das Kind wurde zunächst nach Hause entlassen. Im Alter von 3 Wochen wurde bei Progredienz der Kardiomyopathie eine weitere Diagnostik initiiert. Aufgrund einer auf 1800 U/l erhöhten CK wurde der Verdacht auf einen M. Pompe geäußert. Klinisch bestanden eine muskuläre Hypotonie und eine Schwäche der Rumpfmuskulatur. Die endgültige Diagnosestellung erfolgte im Alter von 8 Wochen durch Nachweis einer nicht sicher messbaren  $\alpha$ -Glukosidaseaktivität in Leukozyten und dem Nachweis einer vakuolären Myopathie bei erhöhtem Glykogengehalt und im Muskel ebenfalls deutlich erniedrigter  $\alpha$ -Glukosidaseaktivität. Die Muskelbiopsie erfolgte im Rahmen einer Portimplantation. Eine Enzyersatztherapie mit einer Dosis von 20mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen wurde im Alter von 10 Wochen begonnen. Im weiteren Verlauf machte das Kind gute Fortschritte in seiner motorischen Entwicklung. Das Mädchen konnte mit 40 Wochen frei Sitzen und mit 62 Wochen frei Laufen. Es bestanden keine gehäufteten Infekte und keine Gedeihstörung. Die hypertrophe Kardiomyopathie bildete sich über einen Zeitraum von 28 Wochen komplett zurück und die Shortening Fraction lag stets im Normbereich. Die antikongestive Medikation wurde nach 52 Wochen beendet. Aufgrund einer ausgeprägten frühkindlichen Karies war im Alter von 3 ½ Jahren eine Zahnsanierung in Narkose notwendig. Im Alter von 4 Jahren entwickelte das Mädchen eine Thrombosierung des Portsystems, der die Entfernung sowie die Neuanlage eines Portsystems nötig machte. Im Rahmen der Immobilisierung kam es zu einer Pneumonie und zu einem Verlust motorischer Fähigkeiten mit passagerem Gehverlust. Im Rahmen dieser Episode wurde die Enzymdosis auf 20 mg/kg Körpergewicht jede Woche erhöht. Im Weiteren entwickelte das Kind Kontrakturen der oberen Sprunggelenke, die im Alter von 5 Jahren operativ korrigiert wurden. Aktuell, im Alter von 8 Jahren, kann das Kind kurze Strecken mit Hilfe laufen. Zudem besteht bei Schwäche der orofazialen Muskulatur und schwer verständliche Aussprache eine deutliche Sprachentwicklungsverzögerung. Es erfolgte daher die Einschulung auf eine Körperbehindertenschule.

### 5.11.3 Patient 3 (FN)

Der Junge war das erste Kind verwandter deutscher Eltern. Nach bis dahin unauffälliger Schwangerschaft erfolgte die Geburt in der 33. SSW bei unaufhaltsamen Wehen. Im Alter von 6 Wochen fielen eine Trinkschwäche, ein vermehrtes Schwitzen bei Anstrengung und eine Muskelhypotonie auf. Die weitere Abklärung ergab eine hypertrophe Kardiomyopathie. Bei Progredienz der Kardiomyopathie erfolgte schließlich im Alter von 4 ½ Monaten die Vorstellung in einem spezialisierten Herzzentrum. Die Diagnose wurde durch Nachweis einer herabgesetzten  $\alpha$ -Glukosidaseaktivität in den Leukozyten und Konfirmation mittels molekulargenetischer Diagnostik gestellt. Eine Muskelbiopsie im Alter von 5 Monaten bestätigte den Befund mit Nachweis einer ausgeprägten vakuolären Myopathie. Die Enzyersatztherapie wurde mit 5 Monaten in einer Dosis von 20mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen begonnen. Im Verlauf entwickelte der Patient eine Gedeih- und Schluckstörung, die eine PEG-Sondenanlage notwendig machte. Zudem bestand nach einer schweren Pneumonie im Alter von 9 Monaten ein vermehrter Sauerstoffbedarf. Der Junge machte trotz einer Steigerung der Enzymdosis bis auf 20mg/kg Körpergewicht jede Woche keine nennenswerten Fortschritte in der motorischen Entwicklung. Zwar kam es zu einer Reduktion der Myokarddicke über die Zeit, doch blieb die Shortening Fraction dauerhaft reduziert. Der Junge verstarb mit 12 Monaten im Rahmen einer Pneumonie.



**Abbildung 14:** Darstellung der motorischen Entwicklung bei 3 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe anhand der Alberta-Infant-Motor-Scale (oben) und Hämatoxylin-Eosin-Färbungen von Muskelbiopsaten vor Beginn der Enzyersatztherapie (unten). Linke Spalte: Patientin LB mit gutem Ansprechen auf die Enzyersatztherapie bei nahezu altersgemäßer motorischer Entwicklung in den ersten 18 Lebensmonaten und nur relativ gering ausgeprägter vakuolärer Myopathie. Mittlere Spalte: Patientin GMC mit moderatem Ansprechen auf die EET und Erreichen eines Plateaus in der motorischen Entwicklung im Alter von etwa 12 Monaten bei bereits deutlich ausgeprägten myopathischen Veränderungen im Muskelbiopsat. Rechte Spalte: Patient FN mit schlechtem Ansprechen auf die EET und vollständig fehlender motorischer Entwicklung bei initial bereits schwersten myopathischen Veränderungen im Muskelbiopsat.

## **6. Diskussion**

Im Rahmen dieser Dissertation wurden retrospektiv die Resultate einer Enzyersatztherapie (EET) an Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe erfasst, bei denen in der Zeit von Januar 2003 bis Dezember 2010 eine EET mit Alglucosidase Alfa begonnen wurde. Die Patienten dieser Kohorte wurden bis zu ihrem Tod oder bis zu einem Alter von mindestens 30 Monaten nach verfolgt. Die aktuell analysierte Patientengruppe ist somit das größte, über einen längeren Behandlungszeitraum ausgewertete Kollektiv von Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe weltweit.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Datenerhebung sind, dass etwa 60% der Kinder trotz Enzyersatztherapie verstarben oder beatmungspflichtig wurden, und dass es bei fast der Hälfte der Kinder, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, zu einer sekundären Verschlechterung des klinischen Befundes kam. Diese Resultate sind weniger günstig als die Ergebnisse der initialen Studien, die die Wirksamkeit der EET bei Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe analysiert haben (Kishnani et al. 2007; Kishnani et al. 2009). Umgekehrt stimmen die im Rahmen der aktuellen Untersuchung gemachten Erfahrungen mit denen einer englischen Studie überein, die die Prognose von 20 Kindern untersucht hat, die in den Jahren 2000 bis 2009 mit rekombinant hergestellter Alfa-Glukosidase behandelt wurden (Chakrapani et al. 2010). In der britischen Kohorte verstarben 35% der Patienten (7/20) und weitere 30% (6/20) wurden beatmungspflichtig. Die aktuell erhobenen Daten stehen darüber hinaus auch in Einklang mit der kürzlich berichteten Wirksamkeit der EET bei 11 holländischen Säuglingen, die über einen Zeitraum von 3 Monaten bis 13.7 Jahren nach verfolgt wurden. Drei der 11 Patienten verstarben und 2 weitere wurden beatmungspflichtig. Ähnlich wie in der aktuellen deutschen Kohorte wurde bei 9 Kindern die EET früh, d. h. innerhalb der ersten 4 Lebensmonate begonnen (Van Gelder 2012).

Die genaue Zahl der Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe, die in Deutschland geboren und mit Alglucosidase alfa behandelt wurden, ist nicht bekannt, da es kein offizielles Register gibt. Die basierend auf den jährlichen Geburtenzahlen (Pötzsch 2012) errechnete Inzidenz von etwa  $\sim 1:208.000$  ist niedriger als die anhand der Literatur erwartete ( $1:140.000$  pro Jahr) (Hirschhorn 2001). Somit kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass einige Säuglinge mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe nicht erfasst wurden. Allerdings macht die enge und gute Zusammenarbeit zwischen den spezialisierten Zentren in Deutschland eine relevante

Verzerrung der Ergebnisse durch möglicherweise nicht eingeschlossene Patienten sehr unwahrscheinlich.

Die Patientengruppe, die von der EET nicht oder nur zeitweise profitierte, setzt sich zusammen aus Säuglingen, die von Anfang an keine Fortschritte in der motorischen Entwicklung zeigten, und Kindern, bei denen es nach anfänglichem Ansprechen auf die EET zu einer sekundären Verschlechterung mit Verlust bereits erworbener motorischer Fähigkeiten kam. Eine solche sekundäre Verschlechterung des klinischen Bildes nach anfänglich gutem Ansprechen auf die EET wurde auch von anderen Autoren bei längerer Nachbeobachtungszeit berichtet (Kishnani et al. 2009). Eine Besonderheit der infantilen Verlaufsform des M. Pompe scheint eine akute und nur wieder schwer reversible Verschlechterung des Gesamtzustandes im Rahmen schwerer Infekte zu sein (Hahn 2013) Eine solche Symptomatik trat im Patientenkollektiv bei rund einem Fünftel der Patienten auf.

Die Faktoren, die das individuell unterschiedliche Ansprechen auf die EET beeinflussen, sind nur teilweise bekannt. Hierzu gehören u. a. das Alter bei Beginn der EET, ein negativer CRIM-Status und hohe Antikörper-Titer gegen rekombinant hergestellte  $\alpha$ -Glucosidase (Kishnani 2010; Van Gelder 2012).

Das Patientenkollektiv, das in dieser Studie analysiert wurde, umfasste auch Patienten, bei denen noch vor Zulassung des Präparates auf Compassionate-Use-Basis mit der EET begonnen wurde. Es könnte daher spekuliert werden, dass sich bei diesen Kindern aufgrund formaler Erfordernisse der Start der EET verzögert haben könnte. Bei Vergleich der aktuellen deutschen Daten bezüglich des Alters bei Beginn der EET mit denen der englischen Kohorte (Chakrapani et al. 2010) und dem von Kishnani und Mitarbeitern im Rahmen der initialen Zulassungsstudie untersuchten Patientenkollektiv, dass nur Patienten jünger als 6 Monate umfasste (Kishnani et al. 2009), zeigt sich aber, dass die EET in der aktuellen Kohorte im Median früher begonnen wurde (2.8 vs. 6.5 vs. 5.3 Monate). Zudem war im deutschen Patientenkollektiv auch das Intervall zwischen Diagnosestellung und Start der EET sehr kurz (Median 0.5 Monate). Dies belegt, dass eine verzögerte Diagnosestellung oder ein protrazierter Behandlungsbeginn keine Faktoren waren, die den Behandlungserfolg negativ beeinflusst haben. Der Umstand, dass 8 von 9 Kindern, bei denen die Therapie innerhalb der ersten 3 Monate begonnen wurde, Laufen lernten, während dies nur bei einem Kind der Fall war, bei dem die EET später gestartet wurde, spricht dafür, dass eine möglichst frühzeitig einsetzende EET eine bessere motorische Entwicklung erlaubt (Kishnani et al. 2009; Van Gelder 2012). Diese Befunde stehen im Gegensatz



zu den etwas paradoxen Ergebnissen der britischen Studie, in der Kinder, die später mit der EET begannen, eine bessere Prognose hatten als solche, die früh behandelt wurden. Diese Diskrepanz kann durch die Zusammensetzung der Patientenkollektive erklärt werden. Während bei allen Kindern der aktuellen Studie erste Symptome in den ersten 6 Monaten auftreten, wie es für die klassische infantile Form mit schwerem Verlauf typisch ist (Van Gelder 2012), umfasste das englische Kollektiv auch Patienten mit späterer Manifestation; also Kinder mit wahrscheinlich etwas milderem Verlauf des M. Pompe (Hirschhorn 2001). Allerdings zeigt der Umstand, dass 2 Kinder, bei denen die EET im ersten Lebensmonat begonnen wurde, keinerlei relevante Fortschritten in der motorischen Entwicklung machten, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn keinen positiven Therapieeffekt garantiert.

Als wahrscheinlichste Erklärung für die größere Effektivität der EET bei frühzeitigem Therapiebeginn kann das Ausmaß der Schädigung der Skelettmuskulatur vor Start der EET angesehen werden (Van den Hout et al. 2000; Van den Hout et al. 2001; Van den Hout et al. 2004; Klinge et al. 2005; Rossi et al. 2007; Tanzer et al. 2009; Prater et al. 2013). Histopathologisch konnte im Mausmodell und auch in Biopsien von Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe gezeigt werden, dass in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung nicht nur die Masse des gespeicherten Glykogens zunimmt, sondern dass es auch zu irreversiblen strukturellen Schäden der Muskelzelle kommt. Hierdurch ist dann eine Wirksamkeit der EET nicht mehr gegeben (Thurberg et al. 2006; Rossi et al. 2007). So konnte beispielsweise im Mausmodell mit einem Anheben der  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität auf 20-30% der Enzymaktivität bei jungen Mäusen eine ausreichende Eliminierung des Glykogens aus der Herzmuskulatur erreicht werden, während bei älteren Mäusen im fortgeschrittenen Stadium nur noch eine teilweise Elimination des Glykogens zu erreichen war, (Raben et al. 2002). Auch in der aktuellen Studie ergaben sich Hinweise für die Bedeutung des Ausmaßes der Skelettmuskelschädigung vor Beginn der EET. Zwar zeigten alle entnommenen Biopsien das Bild einer ausgeprägten vakuolären Myopathie, doch ergaben sich auch bei etwa gleich alten Kindern Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes der Schädigung (Abb. 17). Ob eine detaillierte morphologische und standardisierte Analyse zusätzliche Informationen hinsichtlich der Therapigestaltung und Prognoseabschätzung bringen kann, ist derzeit noch unklar (Thurberg et al. 2006).

Das Zeitintervall zwischen Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung war in der untersuchten Kohorte sehr kurz. Somit käme als einzige Möglichkeit, um einen noch früheren Behandlungsbeginn zu erreichen, nur ein Neugeborenencreening in Frage. Tatsächlich konnten Niizawa et al. (Niizawa 2005) zeigen, dass

Aktivitätsbestimmungen der sauren  $\alpha$ -Glucosidase mittels Guthrie-Karten möglich sind. In einer Pilotstudie von Labrousse et al. erfolgte ebenfalls ein Neugeborenencreening anhand von Trockenblutkarten, gefolgt von einer molekulargenetischen Diagnostik bei auffälligen Ergebnissen (Labrousse et al. 2010). Hierbei zeigte sich im Screening ein relativ hoher Anteil falsch-positiver Ergebnisse; wahrscheinlich bedingt durch die hohe Prävalenz an sogenannten Pseudodefizienz-Allelen, die die Enzymaktivität der gesunden Personen senken (Labrousse et al. 2010). Zhang et al. führten ebenfalls ein Screening mittels Trockenblutkarten durch. Hier konnten mit verbesserter Methodik erkrankte Patienten gut von Gesunden unterschieden werden (Zhang et al. 2006). Allerdings war eine Differenzierung zwischen Patienten mit infantilem und juvenilem Typ schwierig (Zhang et al. 2006; Kemper et al. 2007). Zusammenfassend ist ein Neugeborenencreening auf M. Pompe prinzipiell möglich (Zhang et al. 2006; Kemper et al. 2007), doch ist ein Beginn in Deutschland derzeit nicht absehbar.

Ein weiterer wesentlicher Faktor, der die Wirksamkeit der EET beeinflusst, ist der CRIM-Status. Dieser basiert auf der Reaktivität eines Pools aus monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern gegen  $\alpha$ -Glucosidase, die das native und rekombinante Enzym erkennen können (Kishnani et al. 2009). Patienten, bei denen mittels Western blot noch residuales, wenn auch nicht funktionsfähiges Enzym nachweisbar ist, sind CRIM positiv, und solche, bei denen keinerlei Restprotein nachweisbar ist, werden als negativ bezeichnet (Kishnani et al. 2009; Sun et al. 2010). Während sich in einer früheren Arbeit kein Unterschied in der Antikörperbildung zwischen CRIM negativen und positiven Patienten fand (Van den Hout et al. 2004), zeigten neuere Studien hingegen, dass Patienten mit negativem CRIM-Status deutlich höhere Antikörpertiter haben als CRIM-positive Kinder (Sun et al. 2007; Mendelsohn et al. 2009; Sun et al. 2010; Van Gelder 2012). Zudem trat eine frühere Serokonversion bei CRIM negativen Patienten auf (Raben et al. 2005; Kishnani et al. 2007; Kishnani et al. 2009; Van Gelder 2012). Weiterhin konnten Kishnani und Kollegen zeigen, dass CRIM-negative Patienten trotz EET eine deutlich verringerte Überlebenszeit hatten, die sich kaum von der nicht behandelten Patienten unterschied (Kishnani et al. 2009). Allerdings wurden auch einzelne CRIM-negative Patienten berichtet, die niedrige Antikörper-Titer und ein insgesamt gutes Ansprechen auf die EET zeigten (Kishnani et al. 2009; Rohrbach et al. 2010; Sun et al. 2010; Banugaria et al. 2013).

Leider wurden im ausgewerteten Patientenkollektiv der CRIM-Status und insbesondere die Antikörper gegen  $\alpha$ -Glucosidase nur bei einigen Kindern bestimmt. Dies beruht vorrangig darauf, dass es schwierig ist, diese Tests routinemäßig durchzuführen. So ist eine Bestimmung des CRIM-Status nur in wenigen Laboren weltweit möglich. Zudem

können Antikörperbestimmungen nur in Firmen-eigenen Laboren des Herstellers erfolgen. Eine etwas schnellere Befundübermittlung von Antikörperbestimmungen erfolgt erst in den letzten 2-3 Jahren. Daher kann erhofft werden, dass sich zukünftig die Datenlage hinsichtlich CRIM-Status und Antikörperwerten verbessert.

Im Unterschied zu anderen europäischen Ländern wie z.B. Großbritannien oder den Niederlanden ist die Verschreibung und Durchführung einer EET nicht auf eines oder wenige Zentren begrenzt. Dies kann den Erfolg einer EET negativ beeinflussen, da eine optimale Betreuung betroffener Patienten Erfahrungen mit einer seltenen Erkrankung voraussetzt (Kishnani et al. 2009). In der aktuellen Studie zeigte sich, dass bei Patienten mit infantiler Verlaufsform viele medizinischer Probleme auftreten und sich zahlreiche Komplikationen entwickeln können. Die Komplexität des Krankheitsbildes und die hohe Morbidität der Patienten erfordern eine multidisziplinäre Betreuung und eine Supervision durch Zentren mit Expertise in der Behandlung von Beginn an. Die in dieser Doktorarbeit zusammengetragenen Informationen und Daten bündeln die in Deutschland gemachten Erfahrungen und können so helfen, die Behandlung von Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe zu verbessern.

Das Ausmaß der hypertrophen Kardiomyopathie ist ein weiterer Faktor, der die Prognose von Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe beeinflusst (Van den Hout et al. 2003). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die linksventrikuläre Muskelmasse selbst bei Kindern abnimmt, die keine Verbesserung der motorischen Funktionen unter EET zeigen (Klinge et al. 2005; Kishnani et al. 2007; Kishnani et al. 2009). Die Befunde bezüglich der Herzfunktion, die in der aktuellen retrospektiven Untersuchung erhoben wurden, müssen vorsichtig interpretiert werden, da nur für einen Teil der Kinder verlässliche Daten vorlagen. Dennoch zeigt sich in Einklang mit anderen Studien eine deutliche Reduktion oder sogar Normalisierung der linksventrikulären Muskelmasse bei der Mehrzahl der behandelten Patienten. Dieser Effekt hält auch bei einem längeren Nachbeobachtungszeitraum wie in unserer Studie an (van Gelder CM 2014). Die Tatsache, dass eines der Kinder im Patientenkollektiv definitiv und ein zweites wahrscheinlich aufgrund kardialer Ursache verstorben sind, zeigt aber, dass auch im Zeitalter der EET die kardiale Dysfunktion immer noch zur Mortalität bei dieser Patientengruppe beiträgt. Darüber hinaus fand sich in der aktuellen Studie, dass die Kontraktilität, erfasst durch die Shortening Fraction, bei etwa einem Fünftel der Patienten, bei denen serielle Echokardiographien erfolgten, dauerhaft herabgesetzt blieb. Dies kann dadurch erklärt werden, dass durch die EET zwar eine weitgehende Eliminierung des pathologisch eingelagerten Glykogens, welches die Hypertrophie bedingt, erreicht werden konnte; während aber bereits

irreversible Umbauvorgänge des Herzens (Remodelling) eingesetzt hatten, die durch die EET nicht mehr beeinflusst werden konnten.

Ein deutlich besseres Ansprechen der Herz- als der Skelettmuskulatur auf die EET fand sich wie in der aktuellen Studie auch in den allermeisten anderen Untersuchungen, die die Effekte der EET analysiert haben (Raben et al. 2002; Raben et al. 2003; Klinge et al. 2005; Fukuda et al. 2006; Levine et al. 2008). Hierfür gibt es wahrscheinlich mehrere Gründe. Unter anderem konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass Enzymmengen, die die Herzmuskulatur vom gespeicherten Glykogen befreien, in der Skelettmuskulatur maximal 50% des gespeicherten Glykogens eliminieren (Raben et al. 2002). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Herzmuskulatur gegenüber der Skelettmuskulatur einen höheren Anteil an Mannose-6-Phosphat Rezeptoren besitzt (Raben et al. 2002; Kishnani et al. 2006; Sun et al. 2007), die ja das Enzym, welches mit einem Mannose-6-Phosphat Marker gekennzeichnet ist, binden und in die Zelle transportieren (Fukuda et al. 2006). Ein weiterer Grund für das schlechtere Ansprechen der Skelettmuskulatur könnte der Umstand sein, dass ein großer Anteil des intravenös zugeführten Enzyms von der Leber anstatt von der Skelettmuskulatur aufgenommen wird (Raben et al. 2003).

Die Auswertung der klinischen Daten der Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe, die in Deutschland mit EET behandelt wurden, ergab, dass viele der Kinder Symptome, Probleme und Komplikationen entwickelt haben, die von unbehandelten Patienten bisher nicht bekannt waren. Somit hat sich der Phänotyp der Erkrankung durch die EET deutlich gewandelt. Zu den Symptomen, die bisher nicht bekannt waren und bei einem substantiellen Teil des Patientenkollektivs auftraten, gehören Schwerhörigkeit, Sprachentwicklungsverzögerung, Karies, mögliche kognitive Einschränkungen, leukenzephalopathische Veränderungen im MRT sowie Schluckstörung und Gedeihstörung, gastroösophagealer Reflux und orthopädische Probleme. Einige dieser neuen Symptome erfordern zusätzliche operative Maßnahmen und eine umfangreiche Förderung und Hilfsmittelversorgung.

Ein besonderes Merkmal der infantilen Verlaufsform des M. Pompe ist die ausgeprägte oro-faziale Schwäche, die sich in unterschiedlichem Ausmaß auch bei Kindern entwickelte, die gut auf die EET angesprochen haben. Hieraus resultieren Kau- und Schluckprobleme, Sprach- und Gedeihstörung sowie auch die Neigung zu Karies. Nicht zuletzt aus den im Rahmen dieser Datenerhebung gemachten Erfahrungen ergibt sich die Empfehlung an die Eltern von betroffenen Kindern auf eine penible Mundhygiene zu achten. Zudem sind eine früh einsetzende logopädische Therapie und

umfangreiche Förderung in Form von Physiotherapie und Ergotherapie erforderlich (Hahn 2013).

Die Daten aus der aktuellen Erhebung machen deutlich, dass das einer Gedeihstörung wichtig ist. Es zeigt sich aber auch, dass diese durch eine PEG-Sondenanlage in aller Regel gut therapierbar ist. Bisher nicht bekannt war der relative hohe Anteil von Kindern mit klinisch relevantem gastroösophagealem Reflux. Dies kann eine Fundoplicatio nötig machen, auch wenn die Indikation wegen des hohen Narkoserisikos vorsichtig gestellt werden sollte (Kishnani et al. 2006). So beschrieben Hirschburger et al. 5 Patienten aus dem aktuellen Patientenkollektiv, die unter EET durch einen gastroösophagealen Reflux rezidivierende Aspirationspneumonien entwickelten (Hirschburger et al. 2009). Einer der Patienten verstarb an einer Aspirationspneumonie. Drei der Patienten erhielten eine Fundoplicatio nach Nissen und eine PEG-Sonde zur Ernährung. Hierunter kam es zu keinen weiteren Aspirationsereignissen und die Patienten nahmen an Gewicht zu (Hirschburger et al. 2009).

Beachtenswert ist auch die nicht geringe Zahl der Patienten mit Hörstörung, die wahrscheinlich bedingt wird durch eine Glycogenablagerung in der Cochlea. Es muss spekuliert werden, dass der Anteil dieser Patienten mit zunehmendem Lebensalter noch steigen wird. Diese Beobachtung steht in Einklang mit den Befunden von Van Capelle et al, die 11 holländische Patienten mit infantiler Verlaufsform beschrieben, die unter EET eine Hörminderung entwickelten. Während 6 eine cochleare Dysfunktion zeigten, bestand bei 10 Patienten aber auch eine Schalleitungsstörung (Van Capelle et al. 2010). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit regelmäßiger Hörkontrollen im Verlauf.

Alglucosidase Alfa kann wie andere rekombinant hergestellte Enzyme auch nicht die Bluthirnschranke passieren (Raben et al. 2003). Somit können etwaige zentralnervöse Symptome durch die EET nicht behandelt werden. Daten testpsychologischer Untersuchungen bei Kindern mit infantiler Verlaufsform liegen nur in sehr eingeschränktem Maße vor. Während die meisten Kinder niedrig-normale oder leicht auffällige Leistungen zeigten (Ebbink et al. 2012), wurde auch über einzelne Patienten mit deutlicherer Retardierung berichtet (Rohrbach et al. 2010). Im analysierten Patientenkollektiv wurden so gut wie keine standardisierten testpsychologischen Untersuchungen durchgeführt. Dies liegt einerseits am immer noch jungen Alter vieler Patienten und andererseits an der Schwierigkeit geeignete Testverfahren bei mehrfach behinderten Kindern anzuwenden. Die Ergebnisse der aktuellen Studie weist aber darauf hin, dass in diesem Bereich ein Defizit in der Betreuung von Kindern mit

infantiler Verlaufsform in Deutschland besteht. Die Bedeutung der leukenzephalopathischen Veränderungen, die bei 3 von 4 Kindern im MRT nachweisbar waren, ist unklar. Hiermit korrelierende klinische Symptome wies keines der Kinder auf. Dies deckt sich mit der Arbeit von Chien und Kollegen, die ähnliche Veränderungen fanden (Chien et al. 2006). Insgesamt liegen aber noch zu wenig Daten vor, um eindeutige Aussagen über die Bedeutung der Auffälligkeiten der weißen Substanz im Gehirn zu machen (Chien et al. 2006).

Bei etwa der Hälfte der Kinder im Patientenkollektiv wurde die empfohlene Enzymdosis bei von den betreuenden Ärzten als ungenügend eingeschätzter Wirksamkeit passager oder dauerhaft gesteigert. Eindeutige positive Effekte einer Steigerung konnten mit Hilfe der erfassten Parameter aber nicht ausgemacht werden. Oft erfolgte die Dosiserhöhung im Rahmen einer krisenhaften Verschlechterung, die meist nicht mehr reversibel war. Tatsächlich ist die empfohlene Dosis von 20mg/kg Körpergewicht  $\alpha$ -Glucosidase intravenös alle 2 Wochen nicht an einer größeren Zahl von Patienten mit M. Pompe validiert worden und die Datenlage hinsichtlich der besten Dosis uneinheitlich. So fanden Kishnani et al. (Kishnani et al. 2006; Kishnani et al. 2006) keinen Unterschied in der Entwicklung von motorischen Fähigkeiten und dem Rückgang der linksventrikulären Hinterwanddicke bei nicht beatmeten Kindern, die entweder 20 oder 40mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen erhalten hatten (Kishnani et al. 2007). In anderen Studien konnte aber gezeigt werden, dass in der höher dosierten Gruppe die Enzymaktivität in der Skelettmuskulatur höher (Van den Hout et al. 2004; Kishnani et al. 2007) und die Glykogenspeicherung in der Skelettmuskulatur geringer waren als in der Gruppe mit niedrigerer Enzymdosis (Kishnani et al. 2007). Raben et al. berichten im Mausmodell von einer Dosisabhängigkeit der Eliminierung von Glykogen, jedoch ohne Verbesserung der motorischen Funktionen gegenüber der Gruppe mit niedrigerer Dosis (Raben et al. 2003). Allergische Reaktionen während der Infusion kamen bei der höher dosierten Gruppe häufiger vor (Kishnani et al. 2007). Andere Studien berichten zwar von Enzymgaben in unterschiedlicher Dosierung (Van den Hout et al. 2000; Van den Hout et al. 2001; Kishnani et al. 2006), jedoch wurden die Ergebnisse nicht nach Höhe der Dosis oder Häufigkeit der Gaben getrennt ausgewertet.

Allergische Reaktionen auf die Enzymgabe traten bei knapp einem Drittel der Patienten auf. Bei allen Patienten konnten die auftretenden Symptome mit Antihistaminika und Steroiden behandelt werden. Nicht zuletzt aufgrund der in der aktuellen Erhebung ermittelten relativ hohen Rate von allergischen Reaktionen erfolgt in einigen Zentren mittlerweile die prophylaktische Gabe von Antihistaminika und Steroiden vor jeder

Infusion mit  $\alpha$ -Glucosidase. Zwar musste im Patientenkollektiv bei keinem Patienten die EET abgebrochen werden, doch gibt es mehrere Überlegungen und Berichte wie bei allergischer Reaktion oder Bildung von neutralisierenden Antikörpern vorgegangen werden kann. In einem Fall wurde durch Immunsuppression mit Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20 Antikörper sowie Methotrexat und Gammaglobulinen eine rasche Reduktion der Antikörpertiter erreicht (Mendelsohn et al. 2009). Der beschriebene Patient bildete danach keine Antikörper mehr, benötigte intermittierende Beatmung über ein Tracheostoma und machte neurologische und motorische Fortschritte (Mendelsohn et al. 2009). Banugaria et al. beschrieben sieben Patienten die eine Immuntoleranzinduzierende Therapie (eine Kombination aus Rituximab, Methotrexat und Immunglobulinen) zusätzlich zur Enzymersatztherapie erhielten und diese gut vertrugen (Banugaria et al. 2013). Vier von ihnen zeigten keine Serokonversion, zwei brauchten eine zweite Gabe und hatten danach niedrige Antikörper. Ein Patient verstarb (Banugaria et al. 2013). Ein andere Studie beschreibt den Verlauf eines CRIM negativen Patienten unter Gabe des monoklonalen anti-IgE Antikörpers Omalizumab während der Enzymersatztherapie (Rohrbach et al. 2010). Der Patient hatte schwere allergische Reaktionen auf die Enzymgaben entwickelt, so dass neben der Verringerung der Infusionsrate und der Gabe von Antihistaminika und Corticosteroiden im Alter von 6 Monaten die Gabe von Omalizumab nötig wurde (Rohrbach et al. 2010). Darunter konnte das Infusionsintervall wieder verlängert werden und die Gabe von Antihistaminika und Corticosteroiden war nicht mehr nötig. Die Antikörpertiter blieben im Verlauf niedrig und es kam zu einem fast regelrechten Erreichen der motorischen Meilensteine und Normalisierung der kardialen Funktion (Rohrbach et al. 2010). Kishnani et al. beschrieben 2010 den ersten Einsatz von Bortezomib, einem 26S Protease-Inhibitor, der reife Antikörper-produzierende Plasmazellen angreift (Kishnani 2010). Tierexperimentell und auch bei zwei Patienten wurde eine Reduktion der Antikörper gezeigt (Kishnani 2010). Ein Patient erreichte wieder die früheren motorischen Meilensteine und die Kardiomyopathie war deutlich rückläufig. Der andere Patient erreichte neue Meilensteine der Entwicklung (Kishnani 2010). Beide Patienten vertrugen Bortezomib (Kishnani 2010).

Trotz des sehr variablen Ansprechens auf die EET und der vielen Probleme zeigt die jetzige Studie aber auch, wie stark die EET die Prognose von Patienten mit infantiler Verlaufsform verbessert hat. Im Vergleich zu der holländischen Studie von Van den Hout et al., bei der 20 von 20 Patienten ohne Enzymersatztherapie während der ersten 13 Lebensmonate verstarben (Van den Hout et al. 2003), zeugt allein das mediane Alter bei Tod (ca. 21 Monate) in der aktuellen Kohorte von den großen Fortschritten in

der Behandlung. Der älteste, in Deutschland behandelte Patient ist mittlerweile neun Jahre alt. In der Literatur werden verschiedene Ansätze diskutiert, wie die Effektivität der EET weiter gesteigert werden kann. Welcher dieser Ansätze sich in Zukunft als nützlich erweisen wird, ist derzeit nicht genau abzuschätzen. Koeberl et al. verabreichten  $\beta$ -Agonisten um eine verstärkte Expression von Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren in der Skelettmuskulatur zu erzielen (Koeberl 2012). Im Mausmodell konnte damit eine Reduktion des Glycogengehalts der Skelettmuskulatur erzielt werden (Koeberl 2012). Um eine erhöhte Aufnahme der rekombinanten humanen  $\alpha$ -Glucosidase zu erreichen, wurde das Enzym von Zhu et al. mit einem synthetischen Oligosaccharid, das Mannose-6-Phosphat Residuen besitzt, kombiniert (Beck 2009). Dadurch entstand eine gesteigerte Affinität des Enzyms für den Mannose-6-Phosphat Rezeptor und damit eine Verbesserung des Transportes in die Muskelzellen (Beck 2009). An Mäusen konnte damit ein deutlicher Abbau des in der Muskulatur gespeicherten Glykogens erreicht werden (Beck 2009). Auch Chaperone können bei der Steigerung der Wirksamkeit der rekombinanten humanen  $\alpha$ -Glucosidase eine Rolle spielen (Beck 2009; Valenzano et al. 2011). Pharmakologische Chaperone konnten die Effektivität der Enzyersatztherapie an Fibroblasten in Zellkulturen durch Zerstörung von mutierten aber aktiven Enzymen und damit einer erhöhten Stabilität des Enzyms, einer gesteigerten Reifung des Enzyms und einem besseren Transport des Enzyms in die Lysosomen erhöhen (Beck 2009; Valenzano et al. 2011). Einen anderen Ansatz neben der Enzyersatztherapie stellt die Stammzelltherapie dar (Douillard-Guilloux et al. 2009). In einer Studie an Mäusen zeigten Douillard-Guilloux et al. einen Anstieg der Enzymaktivität in Knochenmark und peripheren Blutzellen sowie das Fehlen von Antikörperbildung unter der Enzyersatztherapie nach Gabe von hämatopoetischen Stammzellen (Douillard-Guilloux et al. 2009). Dies könnte die Effektivität der Enzyersatztherapie steigern (Douillard-Guilloux et al. 2009).

Die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführte Analyse der deutschen Kohorte von Patienten mit infantiler Verlaufsform zeigt, dass Diagnostik und Follow-up noch sehr unterschiedlich gehandhabt werden. Die aktuell erhobenen Daten soll aber dazu beitragen, Diagnostik und Monitoring von Kindern mit infantiler Verlaufsform in Deutschland zu vereinheitlichen und so die Behandlung der Patienten zu optimieren (Hahn 2013).



Diese Doktorarbeit hat mehrere methodische Schwächen. Ein Hauptkritikpunkt ist die retrospektive Natur der Studie. Weiterhin ist die häufig ungenügende Qualität der ausgewerteten Daten und die sehr variable Art der Durchführung von Diagnostik und Verlaufsuntersuchungen in den verschiedenen Kliniken zu bemängeln. Dennoch sind die in dieser Studie zusammengetragenen Daten von großer Wichtigkeit, da das Wissen um die möglichen Probleme und Komplikationen sowie die Grenzen dieser Behandlungsform essentiell ist, um Familien adäquat zu beraten und die Kinder optimal zu betreuen.

Zusammenfassend zeigt auch diese Auswertung einer größeren Patientenkohorte bei längerem Nachbeobachtungszeitraum, dass die EET mit rekombinanter  $\alpha$ -Glucosidase die Prognose von Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe dramatisch verbessert. Allerdings ergeben sich aus dieser Behandlungsform auch nicht unerhebliche ethische Probleme (Kishnani et al. 2009). Während die EET so schnell wie möglich begonnen werden muss, um eine weitere Schädigung der Muskulatur zu verhindern, ist in vielen Fällen zu diesem Zeitpunkt nicht klar, wie die Patienten auf die Therapie ansprechen werden. Insbesondere kann nicht erkannt werden, ob die EET das Leben durch Rückbildung der hypertrophen Kardiomyopathie erheblich verlängern wird, während die schlechtere Wirksamkeit an der Skelettmuskulatur aber nicht verhindern kann, dass das Kind tetraplegisch wird und beatmet werden muss (Chakrapani et al. 2010). Darüber hinaus existieren derzeit keine Empfehlungen, wie z.B. ein negativer CRIM Status im weiteren Verlauf bekannt werden.

## **7. Zusammenfassung**

### **7.1 Deutsch**

Der M. Pompe ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen Mangel an lysosomaler  $\alpha$ -Glucosidase (GAA) verursacht wird. Bei der infantilen Verlaufsform der Erkrankung führt das so gut wie vollständige Fehlen einer Restenzymaktivität von Geburt an zur Ansammlung von Glykogen vor allem in der Herz- und Skelettmuskulatur. Die Kinder entwickeln bereits in den ersten Lebensmonaten eine schwere hypertrophe Kardiomyopathie, eine Muskelschwäche und eine Gedeihstörung. Unbehandelt kommt es zu einer raschen Zunahme der Symptome. Herzversagen und respiratorische Insuffizienz führen meist innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod. Zwar konnte gezeigt werden, dass durch eine Enzymersatztherapie (EET) das Überleben betroffener Kinder verlängert und die Prognose deutlich verbessert wird, doch liegen kaum Informationen über Mortalität und Morbidität von Patienten vor, die außerhalb klinischer Studien und über einen längeren Zeitraum mit einer EET behandelt wurden. Daher wurden im Rahmen dieser Dissertation retrospektiv die Daten aller 23 Patienten in Deutschland analysiert, die zwischen Januar 2003 und Dezember 2010 mit einer EET begonnen haben. 10 Patienten (43%) verstarben trotz Behandlung und weitere 4 (17%) mussten künstlich beatmet werden. 7 Kinder (30.5%) machten keine Fortschritte in der motorischen Entwicklung, während 7 (30.5%) das freie Sitzen und 9 (39%) das freie Laufen erlernten. Neben den 7 Patienten, die keine Verbesserung der Motorik zeigten, kam es bei 4 von 7 (57%), die frei Sitzen konnten, und bei 3 von 9 (33%) die frei Laufen konnten, zu einer sekundären Verschlechterung. Diese Kinder verstarben oder wurden dauerhaft beatmungspflichtig. Die kardiale Hypertrophie war bei 14 von 15 Patienten (93%), von denen echokardiographische Daten im Verlauf vorlagen, rückläufig, während die Shortening Fraction in 3 Fällen (20%) deutlich reduziert blieb. Gastroösophagealer Reflux mit Notwendigkeit einer Fundoplicatio (n=5), Schluck- oder Gedeihstörung mit Anlage einer Magensonde (n=11), rezidivierende Pneumonien (n=14), Portsystem-Komplikationen (n=4), Narkosezwischenfälle (n=2), schwere allergische Reaktionen (n=6), Schwerhörigkeit mit Notwendigkeit einer Hörgeräteversorgung (n=3) und orthopädische Probleme (n=4) waren Symptome und Komplikationen, die häufiger auftraten. Diese Befunde zeigen, dass die infantile Verlaufsform des M. Pompe, auch wenn die ERT die Lebensqualität und -erwartung der Patienten verbessert, immer noch eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Morbidität und oft schlechter Prognose ist.

## 7.2 Englisch

Pompe disease is a rare autosomal recessive disorder caused by deficiency of lysosomal acid  $\alpha$ -glucosidase (GAA). In the infantile type, virtual absence of enzyme activity leads to marked accumulation of glycogen in the heart, skeletal muscle, and other tissues early in life. Patients present with cardiomegaly, severe muscular hypotonia, failure to thrive, and motor delay in the first months; and even intrauterine cardiac manifestation has been reported. In untreated subjects, hypertrophic cardiomyopathy and skeletal muscle weakness rapidly progress, and cardiac failure and respiratory muscle insufficiency make survival beyond one year of age exceptional. Enzyme replacement therapy (ERT) has been shown to ameliorate mortality and to improve outcome in infantile Pompe disease. Since information about mortality and morbidity of patients treated outside clinical trials is still limited, we retrospectively analyzed the data of all infants having started ERT in Germany between January 2003 and December 2010. 23 patients were identified. Ten of these patients (43%) deceased despite treatment and 4 others (17%) became ventilator-dependent. Seven infants (30.5%) made no motor progress at all, while 7 (30.5%) achieved free sitting, and 9 (39%) gained free walking. Besides all the 7 patients (100%) attaining no improvement of motor functions, 4 out of the 7 (57%) who were sitting without support, and 3 out of the 9 (33%) who were able to walk independently, secondarily deteriorated, and died or became ventilator-dependent. Cardiac hypertrophy reversed after 6 months of ERT in 14 out of 15 patients (93%) for whom echocardiographic data were available, but continued to progress in one (7%), while the shortening fraction remained markedly reduced (<25%) in 3 (20%). Gastro-esophageal reflux necessitating fundoplication (n=5), swallowing difficulties or failure to thrive requiring gastric tube insertion (n=11), recurrent pneumonias (n=14), port system complications (n=4), anaesthesia-related incidents (n=2), severe allergic reactions (n=6), hearing loss necessitating supply with hearing aids (n=3), and orthopaedic deformities (n=4) were problems frequently encountered in the disease course. Although ERT has substantially improved outcome, infantile Pompe disease still remains a life-threatening condition associated with high morbidity and often dismal prognosis.

## **8. Abkürzungsverzeichnis**

AIMS - Alberta Infant Motor Scale  
BERA - brainstem Evoked Response Audiometry  
BNP - Brain Natriuretic Peptid  
CHO-rhGAA - Chinese hamster ovary cell derived recombinant human acid alpha-glucosidase  
CK - Creatinkinase  
CKMB - Creatinkinase muscle-brain type  
CO<sub>2</sub> - Kohlenstoffdioxid  
CRIM - cross reactive immunostained material  
ECC - early childhood caries  
EF - Ejektionsfraktion  
EKG - Elektrokardiogramm EMG  
- Elektromyogramm ERT/EET -  
Enzyersatztherapie SF -  
shortening fraction  
GAA -  $\alpha$ -Glucosidase  
GAA-AK - Antikörper gegen saure  $\alpha$ -Glucosidase  
GOT - Glutamat-Oxalacetat-Transaminase  
GÖR - gastro-ösophagealer Reflux  
GPT - Glutamat-Pyruvat-Transaminase  
IgG - Immunglobulin G  
IVSD - intraventrikuläre Septumdicke  
KG - Körpergewicht  
LDH - Lactatdehydrogenase  
LVIDD - linksventrikulärer Innendurchmesser diastolisch  
LVIDS - linksventrikulärer Innendurchmesser systolisch  
LVPWD - linksventrikuläre Hinterwanddicke diastolisch  
M - Morbus  
MRT - Magnetresonanztomographie  
O<sub>2</sub> - Sauerstoff  
PAS - periodic acid Schiff  
PEDI - Pediatric Evaluation of Disability Index  
PEG - perkutane endoskopische Gastrostomie  
pro-BNP - Vorläufer des BNP  
SSW - Schwangerschaftswoche  
TIRM - turbo inversion recovery magnitude

## **9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische und vereinfachte Darstellung des gestörten Glykogenabbaus bei M. Pompe mit vermehrter Glykogenspeicherung in den Lysosomen durch Defizienz des Enzyms Alpha-Glukosidase (GAA = saure Alpha-Glukosidase) .....	7
Abbildung 2: Boxplot mit Darstellung von Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum für das Alter bei ersten Symptomen, bei Diagnosestellung und bei Beginn der EET für 23 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe.....	22
Abbildung 3: Kumulatives Alter bei Beginn der EET für 23 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. ....	22
Abbildung 4: Prognose bezüglich Überleben und beatmungsfreiem Überleben in Abhängigkeit vom besten erreichten motorischen Status für 23 Kinder mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. ....	24
Abbildung 5: Beste erreichte motorische Fähigkeit in Abhängigkeit vom Beginn der EET für 23 Kinder mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. Blaue Balkenanteile entsprechen Patienten mit Beginn der EET in den ersten 3 Lebensmonaten und gelbe Balkenanteile Kindern mit späterem Beginn. ....	26
Abbildung 6: Interventrikuläre Septumdicke (IVS) und linksventrikuläre Hinterwanddicke (LVWH) nach zu Beginn (n = 17) sowie nach 6 (n = 15) und 12 Monaten (n = 12) EET. ....	27
Abbildung 7: Exemplarische Darstellung der Veränderung von linksventrikulärer Hinterwanddicke (LVHW) und Shortening Fraction (SF) im Verlauf und in Relation zu Normalwerten (Kampmann et al. 2000) für 3 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. Schraffierte Flächen entsprechen den Normbereichen und Pfeile dem Beginn der Enzymersatztherapie mit 20 mg/kg Körpergewicht bzw. der Steigerung auf 40 mg/kg Körpergewicht (unteres Panel). Oberes Panel: Patient mit gutem Ansprechen auf die EET. Rasche Normalisierung von LVHW-Dicke und SF. Mittleres Panel: Patient mit moderatem Ansprechen auf die EET. Langsame Normalisierung der LVHW-Dicke bei aber anhaltender Reduktion der SF im Sinne einer dauerhaft eingeschränkten Kontraktilität des Herzens. Unteres Panel: Patient ohne Ansprechen auf die EET. Trotz Steigerung der Enzymdosis (2. Pfeil) weitere Zunahme der LVHW-Dicke bei grenzwertiger SF mit Tod im Alter von 78 Wochen aufgrund einer Herzrhythmusstörung (Kreuz).....	28
Abbildung 8: ECC Grad III bei einem 24 Monate alte Jungen mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. ....	29
Abbildung 9: T1-, T2- und TIRM-MRT-Sequenzen des Kopfes bei einem 20 Monate alten Mädchen mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe. Insbesondere in den TIRM-Sequenzen (rechts) großflächige, gering inhomogene Signalanhebungen im periventrikulären Marklager im Sinne einer Leukenzephalopathie. ....	31

Abbildung 10: Röntgenthoraxaufnahme mit deutlicher Kardiomegalie und Echokardiographie mit schwerer hypertropher Kardiomyopathie im Alter von 2 Monaten .....	35
Abbildung 11: Vakuolisierte (links) und nach Färbung PAS-positive (rechts) Lymphozyten im peripheren Blutaussstrich im Alter von 3 Monaten .....	36
Abbildung 12: Deutliche muskuläre Hypotonie mit ausgeprägtem Head lag im Traktionsversuch (links) und sog. umgekehrten U beim Anheben unter dem Rücken im Alter von 3 Monaten .....	37
Abbildung 13: Orofaziale Schwäche und hochgradiger gastroösophagealer Reflux in der oberen Magen-Darm-Passage. ....	38
Abbildung 14: Darstellung der motorischen Entwicklung bei 3 Patienten mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe anhand der Alberta-Infant-Motor-Scale (oben) und Hämatoxylin-Eosin-Färbungen von Muskelbiopsaten vor Beginn der Enzyersatztherapie (unten). Linke Spalte: Patientin LB mit gutem Ansprechen auf die Enzyersatztherapie bei nahezu altersgemäßer motorischer Entwicklung in den ersten 18 Lebensmonaten und nur relativ gering ausgeprägter vakuolärer Myopathie. Mittlere Spalte: Patientin GMC mit moderatem Ansprechen auf die EET und Erreichen eines Plateaus in der motorischen Entwicklung im Alter von etwa 12 Monaten bei bereits deutlich ausgeprägten myopathischen Veränderungen im Muskelbiopsat. Rechte Spalte: Patient FN mit schlechtem Ansprechen auf die EET und vollständig fehlender motorischer Entwicklung bei initial bereits schwersten myopathischen Veränderungen im Muskelbiopsat.....	41
Tabelle 1: Übersicht über chirurgische Eingriffe, Komplikationen und Probleme bei 23 Kindern mit infantiler Verlaufsform eines M. Pompe <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	

## **10. Literaturliste**

- An, Y. et al. (2005). "Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease." Mol Genet Metab **85**(4): 247-54.
- Ansong, A. K. et al. (2006). "Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease." Genet Med **8**(5): 297-301.
- Baethmann, M., Straub, V. (2006). Morbus Pompe - Grundlagen, Diagnose und Therapie, UNI-MED Verlag AG
- Banugaria, S. G. et al. (2013). "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." PLoS One **8**(6): e67052.
- Barker, P. C. 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." Mol Genet Metab **101**(4): 332-7.
- Beck, M. (2009). "Alglucosidase alfa: Long term use in the treatment of patients with Pompe disease." Ther Clin Risk Manag **5**: 767-72.
- Bijvoet, A. G. et al. (1999). "Human acid alpha-glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II." Hum Mol Genet **8**(12): 2145-53.
- Bulkley, B. H. et al. (1978). "Pompe's disease presenting as hypertrophic myocardiopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome." Am Heart J **96**(2): 246-52.
- Campbell, S. K. et al. (2002). "Validity of the Test of Infant Motor Performance for prediction of 6-, 9- and 12-month scores on the Alberta Infant Motor Scale." Dev Med Child Neurol **44**(4): 263-72.
- Case, L. E. et al. (2007). "Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication." Pediatr Radiol **37**(5): 437-45.
- Case, L. E. et al. (2006). "Physical therapy management of Pompe disease." Genet Med **8**(5): 318-27.
- Chakrapani, A. et al. (2010). "Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience." J Inherit Metab Dis **33**(6): 747-50.
- Chien, Y. H. et al. (2006). "Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy." Pediatr Res **60**(3): 349-52.
- Cook, A. L. et al. (2006). "Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease." Genet Med **8**(5): 313-7.
- Darrah, J. et al. (1998). "Assessment of gross motor skills of at-risk infants: predictive validity of the Alberta Infant Motor Scale." Dev Med Child Neurol **40**(7): 485-91.
- Douillard-Guilloux, G. et al. (2009). "Partial phenotypic correction and immune tolerance induction to enzyme replacement therapy after hematopoietic stem cell gene transfer of alpha-glucosidase in Pompe disease." J Gene Med **11**(4): 279-87.
- Ebbink, B. J. et al. (2012). "Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy." Neurology **78**(19): 1512-8.

- Fukuda, T. et al. (2006). "Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease." Mol Ther **14**(6): 831-9.
- Fukuda, T. et al. (2006). "Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease." Ann Neurol **59**(4): 700-8.
- Hahn, A. P., S.; Karabul, N.; Dießel, J.; Schmidt, D.; Motz, R.; Haase, C.; Bätthmann, M; Hennermann, J.; Smitka, M.; Tarusinov, G.; Trübel, H.; Santer, R.; Muschol, N.; Meyer, A.; Marquardt, T.; Huemer, M.; Thiels, C.; Rohrbach, M.; Seyfullah, G.; Mengel, E. (2013). "Outcome of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy in Germany."
- Haley, S. M. et al. (2003). "Development of a disease-specific disability instrument for Pompe disease." Pediatr Rehabil **6**(2): 77-84.
- Hamdan, M. A. et al. (2010). "Antenatal diagnosis of pompe disease by fetal echocardiography: impact on outcome after early initiation of enzyme replacement therapy." J Inherit Metab Dis.
- Hirschburger, M. et al. (2009). "Treatment of gastroesophageal reflux with nissen fundoplication and gastrostomy tube insertion in infantile pompe's disease." Neuropediatrics **40**(1): 28-31.
- Hirschhorn, R., Reuser, A.J.J. (2001). Glycogen Storage Disease Type II: Acid  $\alpha$ -Glucosidase (acid maltase) deficiency. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.
- Howell, R. R. et al. (2006). "Diagnostic challenges for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome." Genet Med **8**(5): 289-96.
- Isaacs, H. et al. (1986). "Acid maltase deficiency: a case study and review of the pathophysiological changes and proposed therapeutic measures." J Neurol Neurosurg Psychiatry **49**(9): 1011-8.
- Jack, R. M. et al. (2006). "The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease." Genet Med **8**(5): 307-12.
- Jones, H. N. et al. (2009). "Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease." Dysphagia **25**(4): 277-83.
- Kampmann, C. et al. (2000). "Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe." Heart **83**(6): 667-72.
- Kemper, A. R. et al. (2007). "Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations." Pediatrics **120**(5): e1327-34.
- Kishnani, P. S., Banugaria, S.G., Prater, S.N., et al. (2010). Bortezomib: An answer to the challenge of antibodies in diseases treated with therapeutic proteins. . The American Society of Human Genetics.
- Kishnani, P. S. et al. (2009). "Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease." Pediatr Res **66**(3): 329-35.
- Kishnani, P. S. et al. (2007). "Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease." Neurology **68**(2): 99-109.
- Kishnani, P. S. et al. (2009). "Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants." Mol Genet Metab **99**(1): 26-33.



- Kishnani, P. S. et al. (2006). "A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease." J Pediatr **148**(5): 671-676.
- Kishnani, P. S. et al. (2006). "Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease." J Pediatr **149**(1): 89-97.
- Kishnani, P. S. et al. (2006). "Pompe disease diagnosis and management guideline." Genet Med **8**(5): 267-88.
- Klinge, L. et al. (2005). "Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial." Neuromuscul Disord **15**(1): 24-31.
- Klinge, L. et al. (2005). "Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study." Neuropediatrics **36**(1): 6-11.
- Koeberl, D., et al. (2012). " $\beta$ 2 Agonists Enhance the Efficacy of Simultaneous Enzyme Replacement Therapy in Murine Pompe Disease." Mol Genet Metab **105**(2): 221-227.
- Labrousse, P. et al. (2010). "Genetic heterozygosity and pseudodeficiency in the Pompe disease newborn screening pilot program." Mol Genet Metab **99**(4): 379-83.
- Levine, J. C. et al. (2008). "Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease." Pediatr Cardiol **29**(6): 1033-42.
- Mellies, U. et al. (2001). "Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency." Neurology **57**(7): 1290-5.
- Mendelsohn, N. J. et al. (2009). "Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease." N Engl J Med **360**(2): 194-5.
- Metzl, J. D. et al. (1999). "An interesting case of infant sudden death: severe hypertrophic cardiomyopathy in Pompe's disease." Pacing Clin Electrophysiol **22**(5): 821-2.
- Niizawa, G., Blance, M., Casentini, C., Borrajo, G., et al. (2005). "Newborn screening for MPS I and Pompe disease: a pre-pilot study " Mol Genet Metab **84**(A 202).
- Pöttsch, O. (2012) "Geburten in Deutschland, statistisches Bundesamt " **Volume**, DOI:
- Prater, S. N. et al. (2013). "Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy." Orphanet J Rare Dis **8**(1): 90.
- Raben, N. et al. (2003). "Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease." Mol Genet Metab **80**(1-2): 159-69.
- Raben, N. et al. (2005). "Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers." Mol Ther **11**(1): 48-56.
- Raben, N. et al. (2002). "Glycogen stored in skeletal but not in cardiac muscle in acid alpha-glucosidase mutant (Pompe) mice is highly resistant to transgene-encoded human enzyme." Mol Ther **6**(5): 601-8.

- Raben, N.et al. (2003). "Induction of tolerance to a recombinant human enzyme, acid alpha-glucosidase, in enzyme deficient knockout mice." Transgenic Res **12**(2): 171-8.
- Reuser, A. J.et al. (1978). "Biochemical, immunological, and cell genetic studies in glycogenosis type II." Am J Hum Genet **30**(2): 132-43.
- Rohrbach, M.et al. (2010). "CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome." J Inherit Metab Dis **33**(6): 751-7.
- Rossi, M.et al. (2007). "Long-term enzyme replacement therapy for pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from chinese hamster ovary cells." J Child Neurol **22**(5): 565-73.
- Schaller, T. (2010). "European Pompe Portal." from morbus-pompe.eu.
- Slonim, A. E.et al. (2000). "Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency." J Pediatr **137**(2): 283-5.
- Strothotte, S.et al. (2009). "Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial." J Neurol **257**(1): 91-7.
- Sun, B.et al. (2007). "Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance." Am J Hum Genet **81**(5): 1042-9.
- Sun, B.et al. (2010). "Immunomodulatory gene therapy prevents antibody formation and lethal hypersensitivity reactions in murine pompe disease." Mol Ther **18**(2): 353-60.
- Takikita, S.et al. (2009). "Murine muscle cell models for Pompe disease and their use in studying therapeutic approaches." Mol Genet Metab **96**(4): 208-17.
- Tanzer, F.et al. (2009). "Enzyme replacement therapy in an infant with Pompe's disease with severe cardiomyopathy." J Pediatr Endocrinol Metab **22**(12): 1159-62.
- Thurberg, B. L.et al. (2006). "Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease." Lab Invest **86**(12): 1208-20.
- Valenzano, K. J.et al. (2011). "Identification and characterization of pharmacological chaperones to correct enzyme deficiencies in lysosomal storage disorders." Assay Drug Dev Technol **9**(3): 213-35.
- Van Capelle, C. I.et al. (2010). "Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children." J Inherit Metab Dis **33**(5): 597-602.
- Van den Hout, H.et al. (2000). "Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients." Lancet **356**(9227): 397-8.
- Van den Hout, H. M.et al. (2003). "The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature." Pediatrics **112**(2): 332-40.
- Van den Hout, J. M.et al. (2004). "Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk." Pediatrics **113**(5): e448-57.
- Van den Hout, J. M.et al. (2001). "Enzyme therapy for pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk." J Inherit Metab Dis **24**(2): 266-74.
- Van der Kraan, M.et al. (1994). "Deletion of exon 18 is a frequent mutation in glycogen storage disease type II." Biochem Biophys Res Commun **203**(3): 1535-41.

- van Gelder CM, H.-W. M., Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. (2014). "Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease." J Inherit Met Dis. **epub**.
- Van Gelder, e. a. (2012). "Antibody formation to enzyme therapy in classic infantile Pompe disease: implications of patient age." BMC Musculoskeletal Disorders **14(Suppl 2)**: 18.
- Van Hove, J. L.et al. (1996). "High-level production of recombinant human lysosomal acid alpha-glucosidase in Chinese hamster ovary cells which targets to heart muscle and corrects glycogen accumulation in fibroblasts from patients with Pompe disease." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(1): 65-70.
- Wang, L. Y.et al. (2007). "Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: a case series." Paediatr Anaesth **17**(8): 738-48.
- Zhang, H.et al. (2006). "Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease." Genet Med **8**(5): 302-6.

**11. Anhang****11.1. Erfassungsbogen für Patienten mit klassisch-infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe****1. Allgemeines**

Initialen Patient: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum Patient: \_\_\_\_\_

Ethnische Zugehörigkeit: deutsch / türkisch \_\_\_\_\_

Betreuender Arzt: \_\_\_\_\_

Betreuende Institution: \_\_\_\_\_

Subspezialität des hauptsächlich betreuenden Arztes:

Kinderkardiologie ja nein

neurometabolische Erkrankungen ja nein

Neuropädiatrie ja nein

Andere? \_\_\_\_\_

Alter bei ersten Symptomen:

Alter bei Diagnosestellung:

Alter bei Therapiebeginn: \_\_\_\_\_

Erste/s klinische/s Symptom/e: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Erster kontaktierter Arzt:

Kinderkardiologe	ja	nein
Spezialist f. neurometabolische Erkrankungen	ja	nein
Neuropädiater	ja	nein
Anderer?	_____	

## **2. Klinische Symptome**

<u>Symptom</u>	<u>Alter bei Beginn</u>
Kardiomegalie	_____
Hypertrophe Kardiomyopathie	_____
Herzinsuffizienz	_____
Muskuläre Hypotonie	_____
Motorische Entwicklungsverzögerung	_____
Muskelschwäche	_____
Atemstörung	_____
Schlafapnoen	_____
Sauerstoffbedarf	_____
Beatmungspflichtigkeit	_____
Schluckstörung/Fütterungsprobleme	_____
Gedeihstörung	_____
rezidivierende pulmonale Infekte/Pneumonie	_____
Gastroösophagealer Reflux	_____
Makroglossie/ Organomegalie	_____

## **3. Diagnosestellung (GAA = saure Alpha-Glukosidase)**

Messung von GAA in Leukozyten:	ja	nein
--------------------------------	----	------

	pathologisch:	ja	nein	
Messung von GAA in Lymphozyten:		ja	nein	
	pathologisch:	ja	nein	
Messung von GAA in Fibroblasten:		ja	nein	
	pathologisch:	ja	nein	
Messung von GAA im Muskel:		ja	nein	
	pathologisch	ja	nein	
Molekulargenetik durchgeführt:		ja	nein	
Mutation/Deletion nachgewiesen:		0	1	2

Wenn ja, welche ?

Mutation 1: \_\_\_\_\_

Mutation 2: \_\_\_\_\_

#### **4. Narkosen bisher**

	ja	nein
Wenn ja, Anzahl: _____		
Komplikationen?	ja	nein
Wenn ja, welche? _____		

**5. Motorische Entwicklung**

Beste motorische Leistung vor Beginn der ERT: \_\_\_\_\_

Beste motorische Leistung bei Beginn der ERT: \_\_\_\_\_

**6. Status bei Beginn der Enzyersatztherapie (ERT)**

teilweise Sondierung von Nahrung:	ja	nein
komplette Sondierung von Nahrung:	ja	nein
O <sub>2</sub> -Bedarf nachts:	ja	nein
O <sub>2</sub> -Bedarf tags und nachts:	ja	nein
CPAP-Beatmung:	ja	nein
Tracheostoma:	ja	nein
Beatmung invasiv über Kanüle:	ja	nein

**7. Durchführung der ERT**

20 mg/kg KG iv alle zwei Wochen:	ja	nein
Andere Dosierung?	ja	nein

Wenn ja, welche?

\_\_\_\_\_

Portimplantation vor ERT:	ja	nein
---------------------------	----	------

**8. Herzfunktion****Eingesetzte Verfahren**

Klinik (NYHA-Kriterien):	ja	nein
EKG:	ja	nein
Echokardiographie:	ja	nein
Bestimmung von linksventrikulärer LVMI:	ja	nein
Bestimmung von Hinterwand-/Septumdicke (LVPW-/IVS-Dicke):	ja	nein
Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF):	ja	nein
Bestimmung der Shortening Fraction (SF):	ja	nein
Visuelle Beurteilung:	ja	nein
Labor:		
Bestimmung von BNP	ja	nein
Bestimmung von Pro-BNP	ja	nein

*Antikongestive Therapie:* ja nein

Wenn ja, wann Beginn? \_\_\_\_\_

Wenn ja, welche Medikamente? \_\_\_\_\_

LVMI bei Beginn der EET \_\_\_\_\_ g/m<sup>2</sup> im Alter von \_\_\_\_\_

LVPW bei Beginn der EET \_\_\_\_\_ mm im Alter von \_\_\_\_\_

IVS bei Beginn der EET \_\_\_\_\_ mm im Alter von \_\_\_\_\_

EF bei Beginn der EET \_\_\_\_\_ % im Alter von \_\_\_\_\_

SF bei Beginn der EET \_\_\_\_\_ % im Alter von \_\_\_\_\_

BNP bei Beginn der EET \_\_\_\_\_ ng/l im Alter von \_\_\_\_\_

Pro-BNP bei Beginn der EET \_\_\_\_\_ ng/l im Alter von \_\_\_\_\_



**9. Nutritiver Status**

Gedeihstörung vor Beginn der ERT:	ja	nein
Eiweißreiche Diät	ja	nein
Alanin-Supplementation	ja	nein

**10. Sonstiges**

CK-Wert bei Beginn der ERT: \_\_\_\_\_ U/l im Alter von \_\_\_\_\_

EMG durchgeführt?	ja	nein	
Pseudomyotone Entladungen?	ja	nein	
Myopathische Veränderungen?	ja	nein	
Hörstörung:	ja	nein	
Sprachentwicklungsverzögerung:	nicht beurteilbar	ja	nein
Kognitive Entwicklungsverzögerung:	nicht beurteilbar	ja	nein

Sonstige Besonderheiten? \_\_\_\_\_

---



---



---



---



---

## 11.2 Verlaufsbogen für Patienten mit klassisch-infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe

Initialen Patient: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum Patient: \_\_\_\_\_

Betreuender Arzt: \_\_\_\_\_

Betreuende Institution: \_\_\_\_\_

### **Gesamtzustand seit letzter Datenerhebung**

viel schlechter    schlechter    gleich    besser    viel besser

### **Motorischer Status (siehe AIMS /Pedi-Pompe)**

Beste motorische Leistung aktuell: \_\_\_\_\_

### **Respiratorischer Status**

O <sub>2</sub> -Bedarf nachts:	ja	nein
Wenn ja:	immer	intermittierend
O <sub>2</sub> -Bedarf tags und nachts:	ja	nein
Wenn ja:	immer	intermittierend
Beatmung:	ja	nein
Wenn ja:	Maske	Tracheostoma

### **Ernährung / gastrointestinale Probleme**

normal	nasogastrale Sonde	naso-duodenale Sonde
	naso-jejunale Sonde	PEG-Sonde
normal	teilsondiert	vollsondiert

Alanin:                nein                ja                wenn ja, Dosis: \_\_\_\_\_

Eiweißreiche Ernährung:                nein                ja

Sonstiges: \_\_\_\_\_

Schluckstörung;                nein                ja

Gastroösophagealer Reflux:                nein                ja

Wenn ja, wie diagnostiziert? \_\_\_\_\_

### Besonderheiten seit letzter Datenerhebung

Operationen:    nein                ja

Wenn ja, welche \_\_\_\_\_

Wenn ja, Komplikationen bei OP?                nein                ja

Wenn ja, welche \_\_\_\_\_

Sonstige Besonderheiten: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hörstörung:                ja                nein                nicht untersucht

Wenn untersucht, wie: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Sprachentwicklungsverzögerung:                ja                nein

24-h-EKG:    durchgeführt                nicht durchgeführt

Wenn durchgeführt, Befund: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Verlaufsbogen Labor

Datum	Alter (Monate)	CK (U/l)	CK- MB (U/l)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GAA- AK *		

#### Empfehlungen

- Bestimmung von CK, GOT, GPT vierwöchentlich
- \* Bestimmung von Antikörpern gegen Alglucosidase-alfa vor Beginn der ERT und dann alle 3 Monate
- \*\* Bestimmung von GAG-Ausscheidung i.U. vor Beginn der ERT und dann alle 3 Monate

\* Serumprobe und \*\* nativ tiefgefrorene Urinprobe an Dr. E. Mengel, Mainz schicken

#### Empfehlungen

- Bestimmung von BNP oder Pro-BNP sowie Durchführung der Echokardiographie zweiwöchentlich im ersten Lebensjahr und/oder bis zur Normalisierung der Laborparameter oder der Herzmuskeldicke.
- Bestimmung von BNP oder Pro-BNP sowie Durchführung der Echokardiographie dreimonatlich im zweiten Lebensjahr oder nach Normalisierung
- Bestimmung von BNP oder Pro-BNP sowie Durchführung der Echokardiographie bei Pneumonie, sonstiger schwerer Infektion oder jedweder Zustandsverschlechterung

**Verlaufsbogen Herzfunktion I**

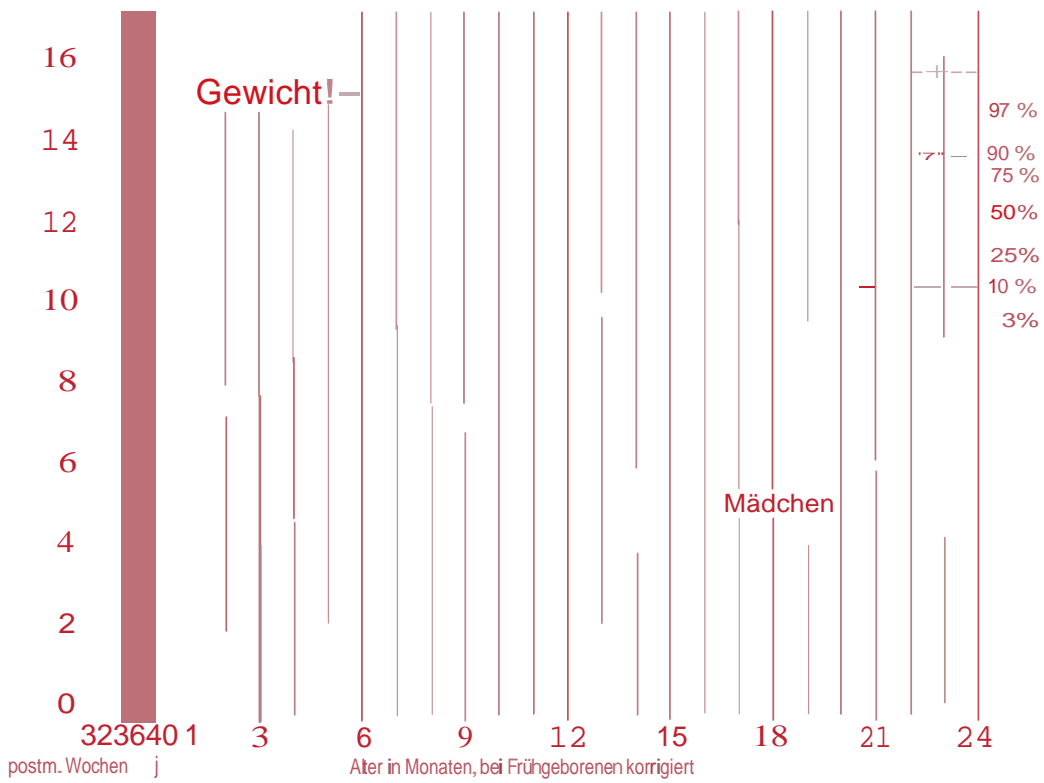
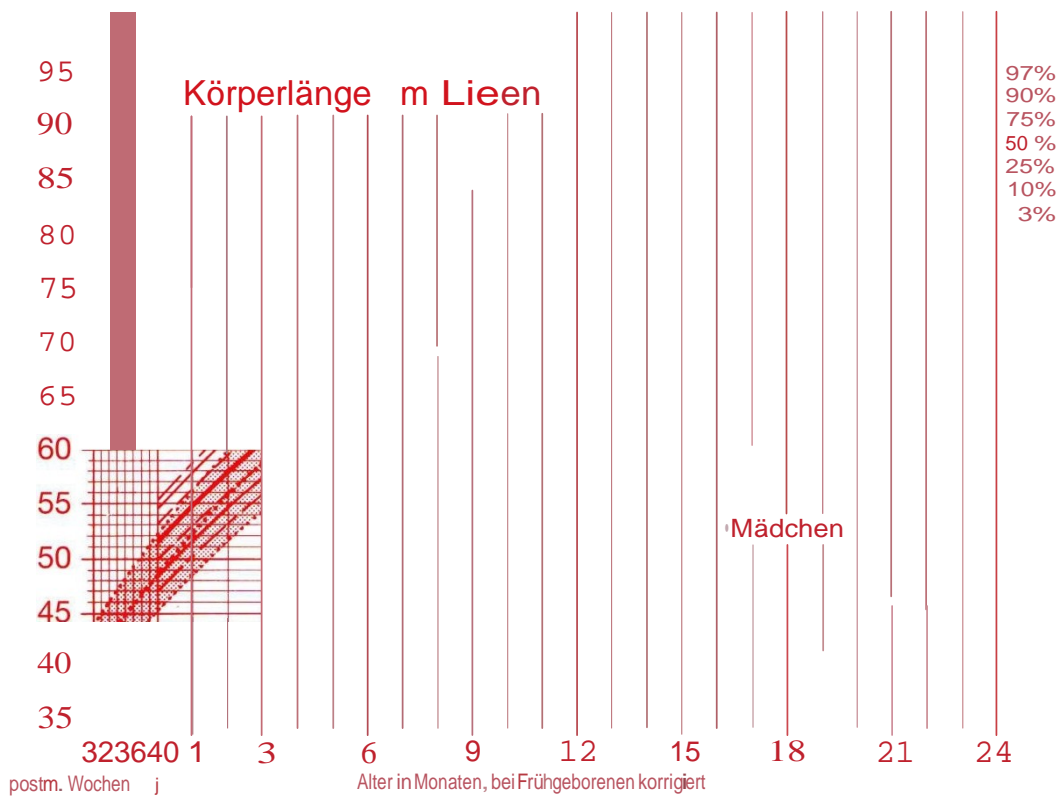
Datum	Alter (Monate)	Länge (cm)	Gewicht (kg)	BNP (ng/l)	Pro- BNP (ng/l)	LVPW- d (mm)	IVS-d (mm)	LVID- d (mm)	LVIVD- s (mm)	FS (%)

**Verlaufsbogen Herzfunktion II**

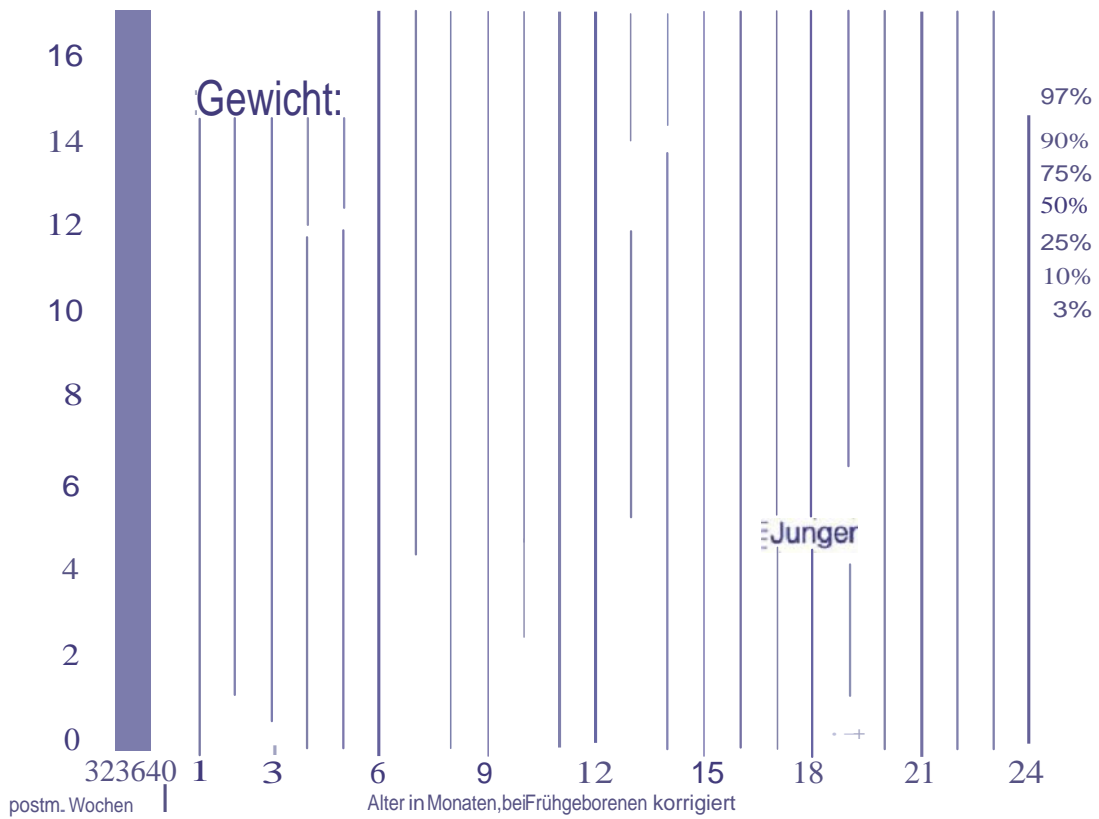
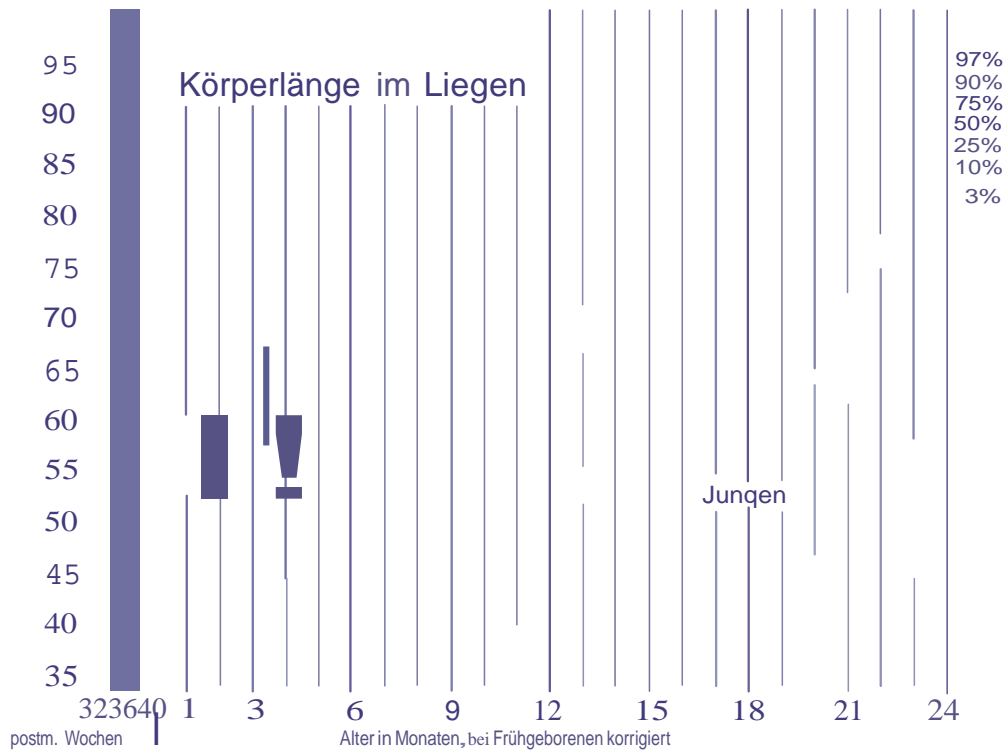
Datum	Alter (Monate)	Medikament 1:	Medikament 2:	Medikament 3:	Medikament 4:	Medikament 5:
		Dosierung *	Dosierung	Dosierung	Dosierung	Dosierung

\* Wenn möglich, bitte Dosierung pro kg KG angeben

Verlaufsbogen anthropometrische Daten (Mädchen)



Verlaufsbogen anthropometrische Daten (Jungen)



## Verlaufsbogen motorische/psychomotorische Entwicklung

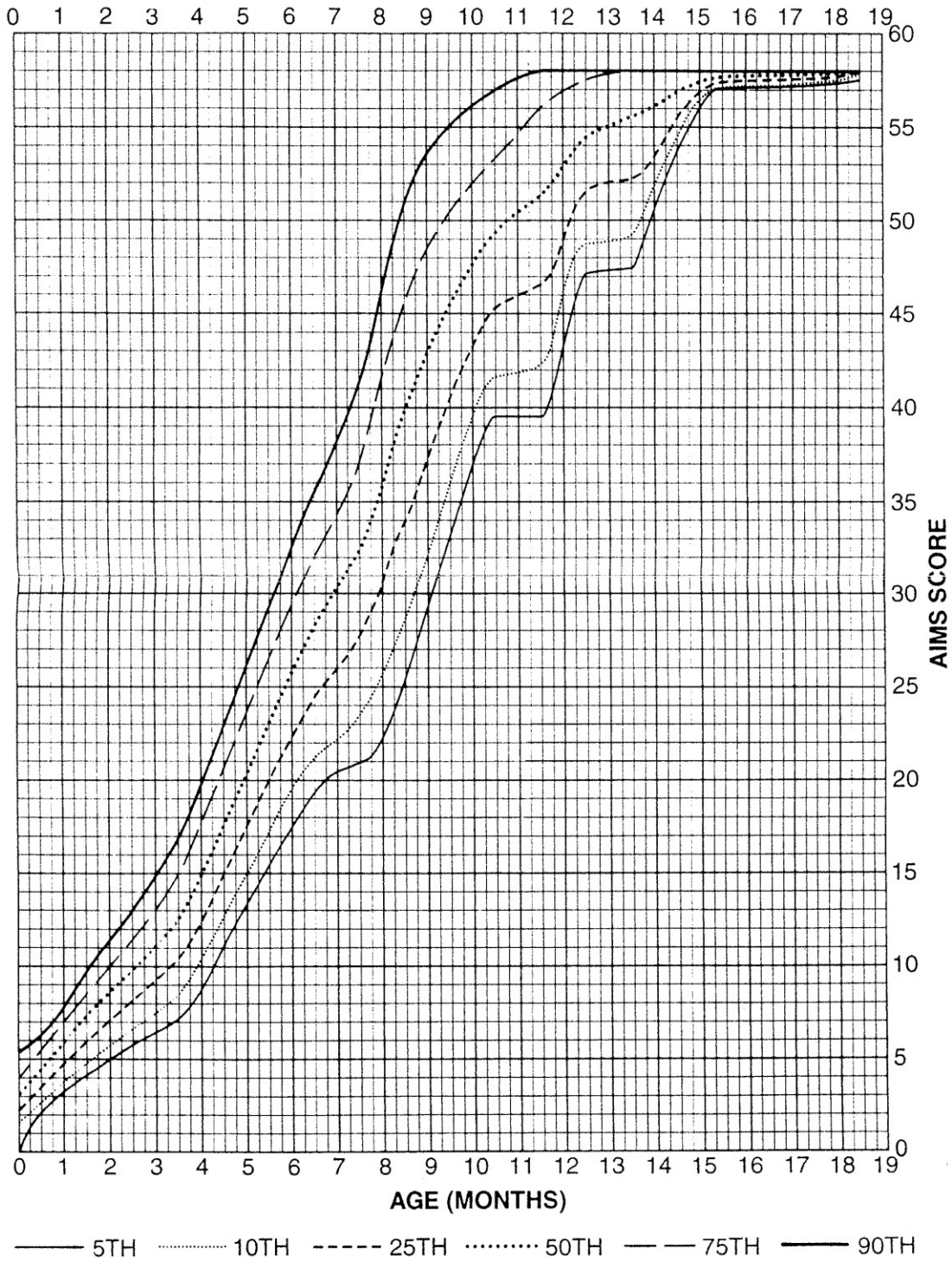
### Empfehlungen:

- Bei Kindern bis 18 Monate Verwendung der Alberta-Infant-Motor-Scale vor Beginn der Therapie und dann sechswöchentlich - dreimonatlich (siehe beigefügten Bogen A)
- bei Kindern bis 5 Jahre Verwendung des PEDI-Pompe sechsmonatlich (siehe beigefügten Bogen B)
- wenn möglich standardisierte Videodokumentation vor Beginn und drei- sechsmonatlich im Verlauf

1. Spontanmotorik über 1 Minute in Rückenlage
2. Kopfhebung in Bauchlage
3. Kopfkontrolle bei Traktionsversuch
3. Drehen
4. Sitzen
5. Heben der Arme über Horizontale
6. Fortbewegung auf Po
7. Robben/Krabbeln
8. Hochziehen zum Stehen
9. Laufen
10. Hochkommen aus Hocke
11. Treppensteigen



Alberta Infant Motor Scale (AIMS)



**12. Publikationsverzeichnis**

Hahn S, Praetorius S, Karabul N, Dießel J, Schmidt D, Motz R, Haase C, Baethmann M, Hennermann JB, Smitka M, Santer R, Muschol N, Meyer A, Marquardt T, Huemer M, Thiels C, Rohrbach M, Seyfullah G, Mengel E.

Outcome of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. Journal of inherited metabolic diseases: (under revision)

### **13. Erklärung zur Dissertation**

„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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

#### **14. Danksagung**

Prof. Dr. B. Neubauer und PD Dr. Hahn der Abteilung Neuropädiatrie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Gießen danke ich für die Möglichkeit, diese Studie neben der klinischen Tätigkeit durchzuführen.

Den beteiligten Familien danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Teilnahme an der Studie. Den Mitarbeitern der betreuenden Zentren in Mainz, Münster und Berlin danke ich für die Unterstützung bei der Datensammlung.

Der Firma Genzyme danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie.

Herrn Florian Praetorius danke ich für das Korrekturlesen und die nützlichen Tipps.