

Morbus Pompe

Leitsymptome erkennen, rechtzeitig behandeln, Funktion erhalten

Für Patienten mit der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Pompe gibt es eine effektive Enzymersatztherapie (EET), die aber oft zu spät begonnen wird, weil Ärzte die Erkrankung verkennen. Eine Weiterentwicklung der EET könnte die Effektivität noch erhöhen.

Der Morbus Pompe ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der das Enzym saure α -1,4-Glukosidase (GAA) defekt ist. Es ist am Glykogenabbau beteiligt. Bei Pompe-Patienten akkumuliert Glykogen vor allem in den Lysosomen der Muskelzellen. Die seit 2006 verfügbare, alle zwei Wochen intravenös verabreichte EET mit Alglucosidase alfa (Myozyme®) ersetzt das defekte Enzym. In der placebokontrollierten LOTS-Studie bei 90 Patienten, die über 78 Wochen behandelt wurden, verbesserte sich der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und die forcierte

Vitalkapazität (FVC) stabilisierte sich. (van der Ploeg AT et al. N Engl J Med 2010; 362:1396–406).

Die hohe Effektivität der EET sei inzwischen durch Langzeitdaten gut untermauert, sagte Prof. Dr. Benedikt Schoser von der Neurologischen Klinik am Klinikum der LMU München. So habe eine Metaanalyse aus 19 Studien gezeigt, dass die Stabilisierung der FVC und die Zunahme beim 6MWT über 30 bis 40 Monate anhielten (Schoser B et al. J Neurol 2017; 264:621–30). Es würden allerdings nicht alle Patienten in gleichem Umfang profitieren. Der Neurologe setzt deswegen große Hoffnungen auf eine Weiterentwicklung der EET. So evaluiere das Unternehmen Sanofi Genzyme derzeit eine EET mit Avalglucosidase alfa in der Phase-III-Studie COMET. Bisherigen Daten zufolge sei die Glykogen-Clea-

rance bei dieser EET deutlich höher, was sich günstig auf Symptome und Prognose auswirken könnte.

Vor die Behandlung hat die Medizin allerdings die Diagnose gestellt. Und die komme oft noch zu spät, so PD Dr. med. Matthias Boentert, Klinik für Neurologie am Marienhospital Steinfurt des Universitätsklinikums Münster. Boentert nannte einige Konstellationen, die jeden an Morbus Pompe denken lassen sollten. Typisch seien eine langsam progrediente, proximal dominante Muskelschwäche, insbesondere im Beckenbereich mit oder ohne Beteiligung der Atemmuskulatur sowie eine isolierte Atemlähmung ohne erkennbare Ursache. Außerdem können Erhöhungen von CK, LDL, GOT und GPT auf Morbus Pompe hindeuten, und zwar insbesondere dann, wenn alle vier Parameter gleichzeitig erhöht seien und zusätzlich eine Muskelschwäche vorliege.

Philipp Grätzel

Meet-the-Expert „Dran bleiben! Morbus Pompe frühzeitig erkennen, testen, behandeln“, virtueller DGN-Kongress 2020, 5.11.2020; Veranstalter: Sanofi Genzyme

Multiple Sklerose

Krankheitsprogression effektiv adressieren

Auch bei der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) ist die Progression der Behinderung nicht so sehr an die Schübe gekoppelt. „In dieser Beziehung müssen wir wohl umdenken“, stellte Prof. Dr. med. Martin Stangel, Leiter Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Medizinische Hochschule Hannover, während eines von Roche unterstützten Symposiums auf dem DGN-Kongress 2020 fest. Entsprechend mag sich auch die Therapie ändern. Mittel der Wahl ist dabei möglicherweise der CD20-Antikörper Ocrelizumab.

Ergebnisse verschiedener Studien, so Stangel, stellten das Paradigma einer an die Schubfrequenz gebundenen Behinderungsprogression infrage. So habe in einer Untersuchung zwar ein signifikanter Zusammenhang mit einer transienten Behinderung im ersten Krankheitsjahr bestätigt werden können, aber die langzeitige Zunahme der Behinderung habe keine Assoziation zu den Schüben. Viel-

mehr könne von einer ‚stillen Progression‘ gesprochen werden [Cree B et al. Ann Neurol 2019;85:653–66].

Ein Medikament, das insbesondere auch die Krankheitsprogression adressiert, ist der CD20-Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®). In den Studien OPERA I und II wurde seine Wirksamkeit an Patienten mit MS im Vergleich zu Interferon beta-1a s.c. untersucht, in der ORATORIO-Studie an Patienten mit primärer Progredienz versus Placebo. PD Dr. Markus Kowarik, Oberarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, stellte die Langzeitergebnisse dieser Zulassungstudien vor. Zum einen konnte in OPERA I/II die Schubrate über 6,5 Jahre signifikant reduziert werden. Über den gleichen Zeitraum betrug die relative Risikoreduktion (RRR) für Progression 28 %, eine ebenfalls signifikante Differenz ($p=0,049$). Nimmt man den Bedarf einer Gehhilfe (EDSS $\geq 6,0$) als Zielparame- ter, betrug die RRR 46 %, womit der

Benefit noch größer ausfiel ($p=0,004$) [Giovannoni G et al. ACTRIMS/ECTRIMS 2020;P0216].

In der ORATORIO-Studie, mit Patienten mit primär progredienter MS, konnte nach sieben Jahren die RRR einer Progression mit 31 % beziffert werden, wobei allerdings ein Switch auf Verum nach ungefähr drei Jahren erlaubt war. Dass der Vorteil trotzdem noch nachweisbar war, zeige, „dass der frühe Einsatz von Ocrelizumab die Krankheitsprogression signifikant reduziert“, hob Kowarik hervor ($p < 0,001$) [Wolinsky JS et al. ACTRIMS/ECTRIMS 2020;P0237].

Bezüglich der Infektionsgefahr wurden, so der Neurologe, bei 18.218 Patientenjahren 367 schwere Infektionen berichtet, von denen 93,4 % gänzlich ausheilten, bei 4,1 % waren noch Residuen vorhanden und bei 3,8 % wurde Ocrelizumab abgesetzt [Hauser SL et al., ACTRIMS/ECTRIMS 2020;P0389].

Reimund Freye

Satellitensymposium „Challenge accepted, Progression unterdrücken. Der Schlüssel in der modernen MS-Therapie“, virtueller DGN-Kongress 2020, 7.11.2020; Veranstalter: Roche