

# Therapie bei Mukopolysaccharidosen

Christina Lampe, Zentrum für Kinder – und Jugendmedizin  
Villa Metabolica



# MPS Team



Dr. Christina Lampe  
Fachärztin für Chirurgie



Prof. Michael Beck  
„Chef“



Dr. Jörg Reinke  
Facharzt für Neurologie



Dr. Andreas Herzog  
Assistenzarzt

# Allen lysosomalen Speicherkrankheiten gemeinsam:

- **Genetische Erkrankungen: Meist autosomal-rezessiv, aber M. Hunter x-chromosomal**
- **Progressiver Verlauf**
- **Oft Organvergrößerung (Leber und Milz)**
- **Speichersubstanz in Blut und/oder Urin nachweisbar**
- **Oft zerebraler Abbauprozess**
- **Große Variabilität (Krankheitsbeginn, Schwere der Symptome, Organmanifestation)**

# Typische Zeichen MPS

Normale Intelligenz  
oder  
ZNS Beteiligung (MPS I/II/III)

Sehstörungen

Schwerhörigkeit

zentrale und periphere  
neurologische  
Probleme

ccü

CTS

Kardiale Probleme

Skelettale Probleme

Hernien  
Gesichts-dysmorphien  
Schlafapnoen  
Kontrakturen



# Spektrum der MPS (Beispiel MPS I)

Schwer

Weniger schwer

M. Hurler

M. Hurler-Scheie

M. Scheie



# Multidisziplinäres System

HNO

Pulmologen

Neurochirurgen

Kardiologen

**Stoffwechselspezialist**

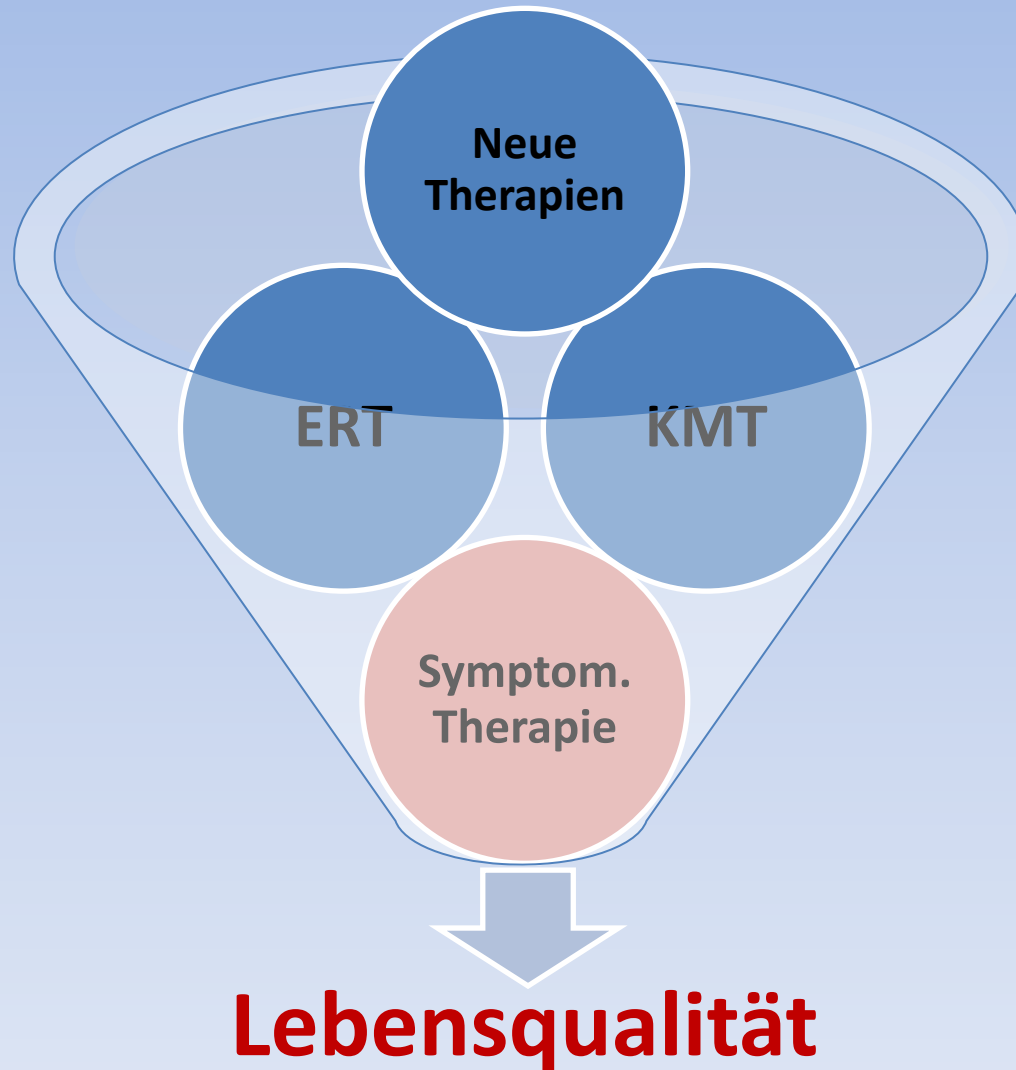
Ophthalmologen

Orthopädietechnik

Chirurgen/Orthopäden

Physiotherapeuten

# Therapieoptionen MPS



# Therapieoptionen bei MPS

|                            | MPS I | MPS II | MPS III | MPS IV | MPS VI |
|----------------------------|-------|--------|---------|--------|--------|
| Enzyersatztherapie         | x     | x      |         | (x)    | x      |
| Knochenmarktransplantation | x     | (x)    |         |        | (x)    |
| Symptomatische Therapie    | x     | x      | x       | x      | x      |
| Studien                    |       | x      | x       | x      |        |



# Enzymersatz - Therapie



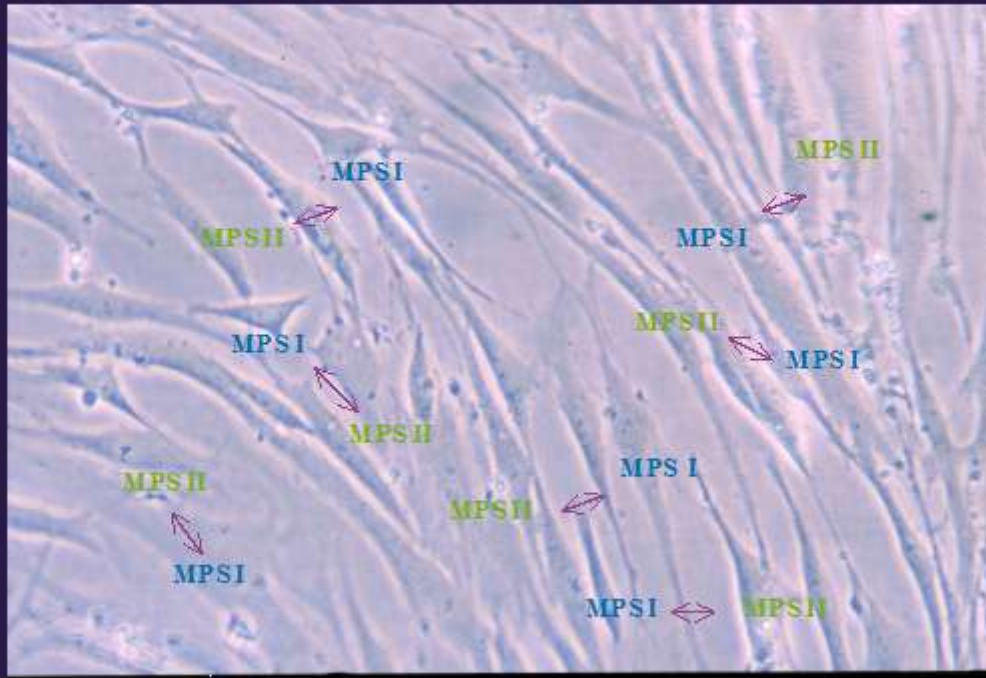
GALNS

(MPS VI, I und II und in Studie MPS IV)

# Enzymersatz-Therapie Entdeckung



**E. Neufeld (1968):**

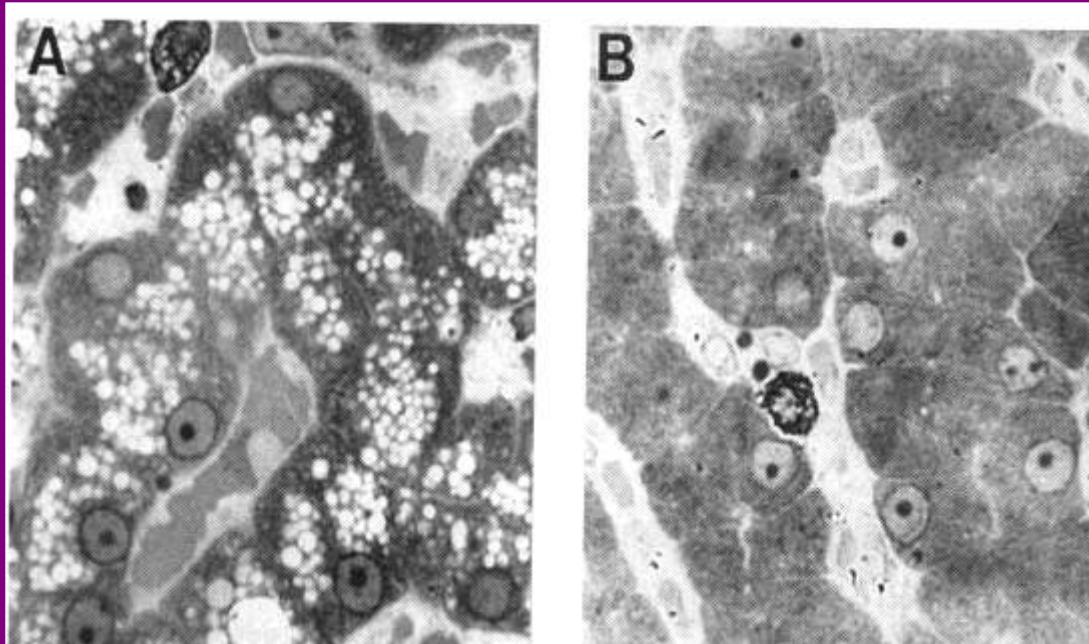


Austausch eines „korrektiven Faktors“



# Enzymersatz- Therapie

## Tiermodell: Hund mit MPS I



A Leber vor der Therapie (x 400), B Leber nach 7 Enzym-Gaben über 12 Tage (x 400)

Shull et al. 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 91, pp 12937 - 12941

# Enzymersatz-Therapie

## Wege zur Zulassung (MPS VI)



***Zulassung in Europa Januar 2006***

← ... Jahre →

Long-term follow up über „CSP“ – weltweit > **150 Patienten**

*\*CSP: Clinical Surveillance Program*

# Wirkung der Enzymersatz-Therapie

- Verbesserung der Gehstrecke
- Verbesserung der Lungenfunktion
- Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit
- Verkleinerung von Leber und Milz
- Erniedrigung der GAG-Ausscheidung i.U
- Weniger Infekte
- mehr Lebensqualität





# Enzymersatz-Therapie Nebenwirkungen

Allergische Reaktion:

kutane, respiratorische, gastrointestinale Symptome  
(Fieber, Atemnot, Urtikaria)

**Praemedikation mit Cortison und/oder Antihistaminikum möglich**

# Grenzen der Enzyersatz-Therapie

- **Keine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, daher**
  - Keine Wirkung auf das zentrale Nervensystem
  - Keine Wirkung auf das periphere Nervensystem
- **Unzureichende Versorgung von gefäßarmen Organen und Geweben:  
=> geringfügiges Ansprechen auf EET**
  - Knochen, Knorpel
  - Hornhaut
- **Keine Heilung**



**Eine frühzeitige Diagnostik und Therapie ist essentiell, um irreversible Schäden zu vermeiden!**

# Knochenmarktransplantation



(MPS I und II)



# Knochenmarktransplantation

## Voraussetzungen

- Erstmals erfolgreich 1980 bei M. Hurler
- Knochenmarkzellen oder Stammzellen von passendem Spender
- Vor Auftreten von neurologischen (orthopädischen) Symptomen  $\Rightarrow$  allgemein vor dem 2. Lebensjahr
- geistige Entwicklung  $< 70$  % der Normalen



# Knochenmarktransplantation

- Meist in Kombination mit Enzyzersatztherapie vor Transplantation
- Chemotherapie
- Gabe von Spenderzellen
- Immunsuppression

## Nebenwirkungen:

Etwa 60 % zeigen (zumeist milde)  
Abstoßungsreaktionen





# Wirkung der Knochenmarktransplantation

- Überlebensverlängerung
  - Verbesserung der Schlafapnoe
  - Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit
  - Verkleinerung von Leber und Milz
- Erniedrigung der GAG-Ausscheidung i.U.
  - Weniger Infekte
  - Erhalt der Intelligenz
  - mehr Lebensqualität
- **aber: kein Einfluß auf das muskuloskelettale System**  
**wenig Einfluß auf das Auge und Herz**



**1 Monat**

**3 Monate**



**9 Monate**

**1 Jahr**

**14 Monate**

**17 Monate**



**19 Monate**

**21 Monate**

**2 Jahre**

**7 Jahre**

# MPS Studien





# MPS IV-Studie

## Zulassung einer Enzyersatz-Therapie

### Phase III M. Morquio

randomisierte, doppelt-blinde, plazebo-kontrollierte Studie

Zulassungsstudie Enzyersatztherapie mit GALNS

voraussichtlicher Beginn: Herbst 2011

162 Patienten weltweit

-wöchentliche intravenöse Therapie über 4 Stunden

-3 armig: 1 Placebogruppe, 1 Verumgruppe, 1 2-wöchentlich Verumgruppe

Einschlußkriterien: Alter über 5 Jahre, Gehfähigkeit

Studien für Patienten <5 Jahre und Patienten ohne Gehfähigkeit sollen folgen





# MPS I, II und III-Studien

## Intrathekale-Therapie:

- Wo? - USA, Niederlande und England
- Versuch, die Hirnbeteiligung zu therapieren
- Gabe von Enzym in das Nervenwasser 1x/Monat

# Symptomatische Therapie





# Symptomatische Therapie

HNO

Pulmologen

Neurochirurgen

Kardiologen

Stoffwechselspezialist

Ophthalmologen

Orthopädietechnik

Chirurgen

Physiotherapeuten

Orthopäden

# Dysostosis multiplex



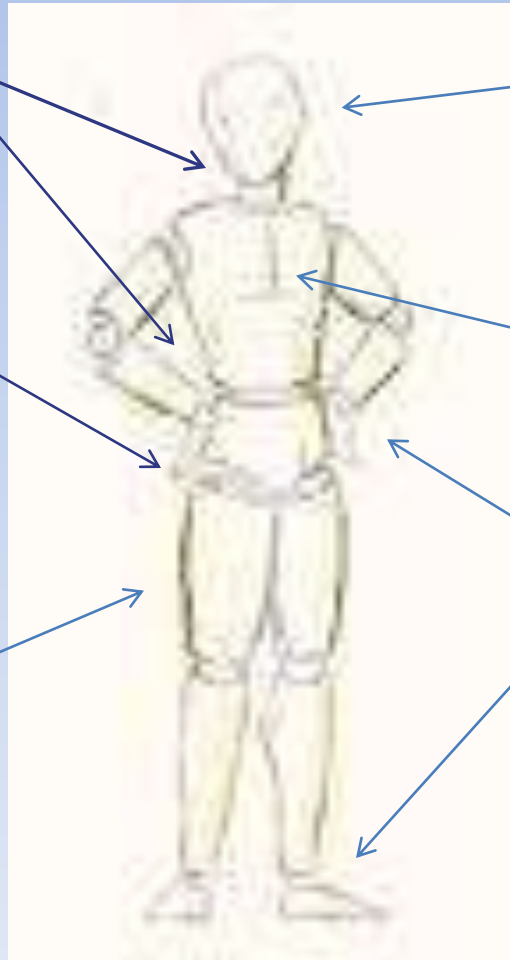
Wirbelsäule



Hüfte und  
Becken



Röhrenknochen



Schädel



Thorax



Hände/Füße



# Muskuloskelettales System

1. Dysostosis multiplex
2. Gelenkkontrakturen

- Hilfsmittelversorgung

Schuhe, Korsett, Rollstuhl

- Physiotherapie

!Gelenkkontrakturen!

- Operationen

Hüfte, Knie, CTS, schnellender Finger



# Therapie: Fuß

## Einlagenversorgung Schuhversorgung



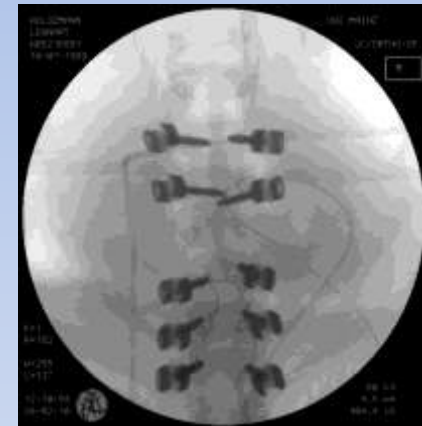
# Therapie: Hüfte



34 Jahre alter MPS VI Patient

# Therapie: Wirbelsäule

## Operation oder Korsett?



# Symptomatische Therapie

HNO

Pulmologen

Neurochirurgen

Kardiologen

Stoffwechselspezialist

Ophthalmologen

Orthopädietechnik

Chirurgen

Physiotherapeuten

Orthopäden



# Therapie: operativ

- Chirurgie:

Leistenbrüche, Nabelbrüche



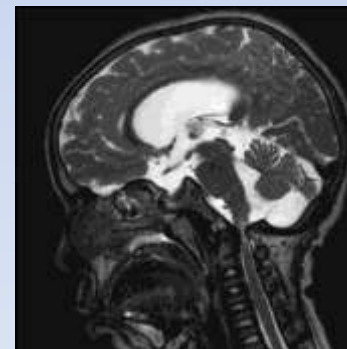
- HNO:

Adenoidektomie, Paukenröhrchen,  
Mandelentfernung



- Neurochirurgie

Shunt (Hydrocephalus),  
kraniozervikale Stenose  
oder Spinalkanalstenose



**Vorsicht: hohes Anästhesierisiko bei MPS**



# Symptomatische Therapie

HNO

Pulmologen

Neurochirurgen

Kardiologen

Stoffwechselspezialist

Ophthalmologen

Orthopädietechnik

Chirurgen

Physiotherapeuten

Orthopäden

# Therapie: konservativ

- HNO:  
Hörgeräte, Bekämpfung der Infekte
- Auge:  
Brille, Augeninnendruck,  
Hornhauttransplantation
- Herz  
Medikamentöse Einstellung, ggf. OP
- Pulmologe/Schlaf  
CPAP Gerät, Melatonin, Inhalation



**regelmäßige Kontrollen notwendig**

# MPS Therapie Zusammenfassung

- **Symptomatische Behandlung:**

Progression kann nicht verhindert werden

Limitierte Verfügbarkeit

Hohes Risiko: chirurgische/  
anästhesiologische Komplikationen

- **Kausale Behandlung:**

**EET** (Enzyersatztherapie)

niedriges Risiko, keine Überwindung  
der Blut-Hirn-Schranke

**KMT** (Knochenmarktransplantation)

höheres Risiko, Wirkung auf ZNS



**Symptomatische Therapie + kausale Therapie = Lebensqualität**

# Köszönöm ☺

