

## Morbus Pompe

## 5 Jahre erfolgreiche Therapie mit Alglucosidase alfa

Bevor 2006 die Enzymersatztherapie (EET) mit Alglucosidase alfa (Myozyme®) zur Behandlung des Morbus Pompe zugelassen wurde, stand für Patienten mit dieser seltenen autosomal-rezessiven Erbkrankheit nur eine symptomatische Therapie zur Verfügung. Für Neugeborene mit der infantilen Verlaufsform bedeutete das bis dahin eine Lebenserwartung von unter einem Jahr, da sie kurz nach der Geburt eine Herz-Atem-Insuffizienz und muskuläre Hypotonie entwickelten und aufgrund eines späteren kardiorespiratorischen Versagens verstarben [1, 2].

**M**orbus Pompe wird durch den genetisch bedingten Mangel des lysosomalen Enzyms saure alpha-1,4-Glukosidase (GAA) verursacht: Die Speicherung von Glykogen in den Lysosomen stört die Zellfunktionen und führt zu irreversiblen Zell-, Gewebe- und Organschäden und folglich zu einer frühen Sterblichkeit. Besonders betroffen sind Skelett-, Atem- und Herzmuskulatur [3, 4]. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist vor allem die Skelettmuskulatur betroffen. Der Verlauf der juvenilen/adulten Verlaufsform ist langsamer als bei der infantilen Form, aber unaufhaltsam progressiv mit zunehmender proximaler Muskelschwäche. Sie ist gekennzeichnet durch das Trendelenburg-Zeichen und das positive Gowers-Zeichen (Abb. 1). Den Hinweis für die Diagnose des Morbus Pompe geben oft die proximale Muskelschwäche sowie eine Zwerchfellschwäche und damit verbundene Atmungsstörungen [5]. Die Wahrscheinlichkeit einer Rollstuhl- und Beatmungspflicht steigt in jedem Jahr nach Diagnosestellung um ca. 10 % [6].

Daher ist neben einer wirksamen Therapie auch eine frühe Diagnose entscheidend für den Krankheitsverlauf. Eine Bestätigung des Verdachts auf Morbus Pompe kann durch eine quantitative Bestimmung der Enzymrestaktivität der GAA in den Lymphozyten in EDTA-Blut oder Trockenblut erfolgen.

### Therapie mit Alglucosidase alfa

Neben Physiotherapie, invasiven sowie nicht-invasiven Beatmungsmaßnahmen steht für Pompe-Patienten seit über fünf Jahren eine Enzymersatztherapie zur Verfügung:

Alglucosidase alfa ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe indiziert (alle Verlaufsformen) [7] und ist bisher die einzige kausale Therapie für die Behandlung von Patienten mit dieser Erkrankung. Es ist ein biotechnologisch hergestelltes Enzym (rekombinante humane alpha-Glukosidase, rhGAA) zur Enzymersatztherapie bei Morbus Pompe (Glykogenose Typ II). In den klinischen Zulassungsstudien mit Kindern und Säuglingen im Alter zwischen < 6 Monaten bis zu 36 Lebensmonaten konnten deutliche Verbesserungen dieser schweren Muskelerkrankung nachgewiesen werden [7]. Eine randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie mit 90 Patienten mit juveniler und adultem Morbus Pompe konnte unter Alglucosidase alfa als erste Therapie bei dieser Patientengruppe eine Verbesserung der Muskelfunktion im Gehstest und eine Stabilisierung der Lungenfunktion nachweisen [8].

Symptomatische Behandlungen behalten weiterhin einen hohen Stellenwert, zu diesen zählen u. a.: Beatmungsmaßnahmen (invasiv/nicht-invasiv), Physiotherapie sowie Maßnahmen zur Unterstützung der Mobilität (z. B. Rollator, Rollstuhl) und Infektprophylaxe. | A. Thierbach |



**Abb. 1:** Positives Gowers-Zeichen: Beim Aufrichten in den Stand klettern die Betroffenen mit Hilfe ihrer Arme und Hände am eigenen Körper hoch. Bild mit freundlicher Genehmigung von Genzyme Corporation

### Literatur

1. Kishnani PS et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148: 671-676.
2. Van den Hout HM et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112: 332-340.
3. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill 2001, 3389-3420.
4. Hundsberger T et al. Die Glykogenose Typ II (Morbus Pompe). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2010; 161(2): 55-59.
5. Schrank B. CME Morbus Pompe/Glykogenose Typ 2. Stuttgart: Thieme 2009
6. Hagemans ML et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64: 2139-2141.
7. Fachinformation Myozyme®, Stand 11/2011.
8. Van der Ploeg AT et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Eng J Med* 2010; 362: 1396-1406.

### Interaktive Fortbildungsreihe

Um Ärzten mehr Sicherheit bei der Differentialdiagnose und Behandlung zu geben, hat Genzyme die Fortbildungsplattform »Neurologie im Dialog« entwickelt, eine interaktive Fortbildungsreihe zu neuromuskulären Erkrankungen (**Termine und weitere Informationen unter [www.neurologie-im-dialog.de](http://www.neurologie-im-dialog.de)**).

## Funktionelle Elektrostimulation

# Nachhaltige Verbesserung der Bein- und Handfunktion nach Schlaganfall

Schlaganfall-Patienten werden in der Regel u. a. mit Physio- oder Ergotherapie behandelt. Derartige Therapien stehen den Patienten jedoch oft nur für einen begrenzten Zeitraum zur Verfügung und können deshalb häufig nur darauf abzielen, ihm Techniken im Umgang mit den Behinderungen zu vermitteln, statt die Funktionsfähigkeit der geschwächten Gliedmaße dauerhaft wiederherzustellen. Über viele Jahre hinweg galt zudem, dass Schlaganfall-Patienten bei ihrer Genesung

ein bestimmtes »Plateau« erreichen und darüber hinaus keine deutlichen Funktionsverbesserungen mehr möglich sind.

### Funktionelle Elektrostimulation (FES) in der Therapie der unteren Extremität

Jüngste Fortschritte auf dem Gebiet der Neurostimulation bieten weiterführende Optionen. Sowohl in der Therapie als auch in der späteren Definitivversorgung kann z. B. das NESS L300-Fußheber-System nachweislich Abhilfe schaffen. Hausdorff et al. [2] untersuchten das System bei 24 Patienten mit Hemiparese. In einem achtwöchigen Setting verbesserte sich die Gangsymmetrie signifikant um 45 %, die Schrittvariabilität um 34 %.

Neben der Fußheberschwäche existieren oftmals aber auch eine Schwäche der Hüfte und des Oberschenkels [5], die häufig mit dem Verriegeln des Gelenks durch die Hyperextension im Knie kompensiert werden. Das NESS L300 PLUS ist das erste System, das mittels FES im medizinisch-therapeutischen Setting für Sprung- und Kniegelenk eingesetzt werden kann. Die Systeme sind einfach zu handhaben und stehen dem Arzt/Therapeuten unmittelbar nach Elektrodenapplikation zur Verfügung (Abb. 1). Falls nur der Oberschenkel behandelt werden soll, kann die Oberschenkelmanschette auch separat (ohne Fußhebersystem) angewendet werden.

### FES-Behandlung der oberen Extremität

Die Vorteile einer FES-Behandlung der oberen Extremität wurden u. a. von Alon et al. [1] bzw. Meijer et al. [3] eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Das NESS H200-Handrehabilitations-

system aktiviert mittels FES die Extensoren und Flexoren des Unterarms und der Hand und ermöglicht so Training und Therapie handspezifischer Funktionen sowie die Behandlung von Spastizität und Schmerz. Die klinischen Vorteile im Überblick:

- Verbesserung der Handfunktion und des aktiven Bewegungsumfanges
- Verringerung von Muskelspasmen
- Atrophie- und Kontrakturprophylaxe
- Verbesserung der lokalen Durchblutung

Das NESS H200 kann somit im Rahmen therapeutischer Behandlungen, aber auch als ADL-Trainingsgerät vom Patienten selbst verwendet werden. Insbesondere das individuelle Setting, das Platz et al. (2009) in den Fokus einer Behandlungsstrategie stellen, findet hier Berücksichtigung.

#### Literatur:

1. Alon G, Levitt AF, McCarthy PA. Functional electrical stimulation enhancement of upper extremity functional recovery during stroke rehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21: 207.
2. Hausdorff JM & Ring H. Effects of a New Radio Frequency – Controlled Neuroprosthesis on Gait Symmetry and Rhythmicity in Patients with Chronic Hemiparesis. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87(1): 4-13.
3. Meijer JWG, Voerman GE, Santegoets KMLW, Geurts ACH. Short-term effects and long-term use of a hybrid orthosis for neuromuscular electrical stimulation of the upper extremity in patients after chronic stroke. *J Rehabil Med* 2009; 41: 157–161.
4. Platz T, van Kaick S, Mehrholz J, Leidner O, Eickhof C, Pohl M. Best conventional therapy versus modular impairment-oriented training for arm paresis after stroke: a single-blind, multicenter randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23(7): 706-16.
5. van Swigchem R, Weerdesteyn V, van Duijnhoven HJ, et al. Near-normal gait pattern with peroneal electrical stimulation as a neuroprosthesis in the chronic phase of stroke: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 320-324.

#### Weitere Informationen:

Dr. Thorsten Böing  
Leiter Reha-wissenschaftliche Forschung und Konzeptentwicklung  
Clinical Department Bioness Europe  
thorsten.boeing@de.bioness.com

Abb. 1 (rechts): NESS L300 PLUS-System mit Knie- und Oberschenkelmanschette



Abb. 2 (unten): NESS H200-Handrehabilitationssystem



## Status epilepticus und erster epileptischer Anfall

# Aktuelle Leitlinie vorgestellt

Die aktuelle Leitlinie zum Status epilepticus (SE) empfiehlt nach Angaben von Experten Levetiracetam – off-label – für die zweite Stufe beim generalisierten tonisch-klonischen SE. Darüber hinaus wird Lacosamid – ebenfalls off-label – für refraktäre Fälle genannt. Beide Antikonvulsiva zeichnen sich dadurch aus, nicht nur als i.v.-Lösungen, sondern auch als Tabletten zur Verfügung zu stehen und so eine orale Weiterbehandlung zu ermöglichen. Zudem führen sie nicht zu relevanten Interaktionen. In der aktuellen Leitlinie zum ersten epileptischen Anfall gibt es ebenfalls Änderungen, die Lacosamid und Levetiracetam betreffen.

In der aktuellen Leitlinie zum Status epilepticus (SE) hat sich der Therapiealgorithmus etwas geändert: Beim generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus (GTKSE) kommt nach Angaben von *Professor Dr. Felix Rosenow*, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Marburg, im Falle eines unzureichenden Ansprechens von Benzodiazepinen in der zweiten Stufe – neben Phenytoin, Valproat und Phenobarbital – off-label auch Levetiracetam (LEV) infrage.

Die Bioäquivalenz von LEV i.v. und oral wurde in Studien belegt [1, 2]. In einer Dosisfindungsstudie war LEV i.v. bei überwiegend jungen Epilepsie-Patienten in Dosen von 20, 40 und 60 mg und einer 1:1-Verdünnung als Schnellinfusion über 5–6 Minuten gut verträglich [3]. Zudem ergab sich eine lineare Dosis-Plasmaspiegel-Beziehung. Daher sei die Therapie planbar, so Rosenow. Basierend auf einem eigenen Review, der 13 meist retrospektive Studien mit 345 Patienten analysierte, erklärte er, LEV i.v. erziele bei etwa 70% der Patienten eine Kontrolle des SE und habe eine sehr gute systemische Tolerabilität. Die neue Leitlinie empfiehlt laut Rosenow LEV i.v. insbesondere bei Patienten, bei denen Valproat oder Phenytoin nicht gegeben werden sollen. Die Dosis liege bei 30–60 mg/kg und die Infusionsgeschwindigkeit bei maximal 500 mg/min, wobei zunächst eine Infusion von 30 mg/kg über 5–10 Minuten erfolge, die ggf. wiederholt werden könne, so Rosenow weiter.

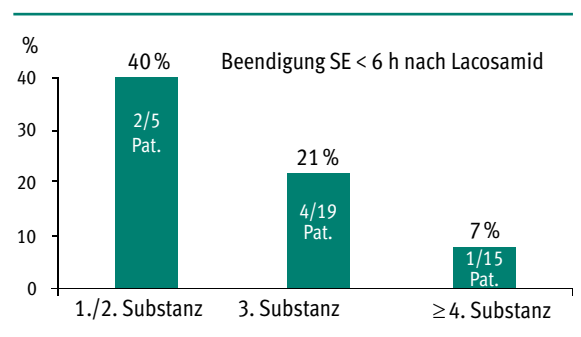
Beim refraktären GTKSE, d.h. beim Versagen der Standardtherapie, gehört laut *Professor Dr. Martin Holtkamp* vom Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg off-label Lacosamid (LCM) i.v. zu den Optionen. Das Anti-

konvulsivum, das über eine langsame Natriumkanal-Inhibition wirkt, konnte in einer retrospektiven Studie mit 39 Patienten den SE nach Versagen einer Standardtherapie bei 40% innerhalb von sechs Stunden beenden, wenn es als 1. oder 2. Substanz gegeben wurde. Als 3. Substanz gelang dies noch bei 21% und als  $\geq 4$ . Substanz bei 7% der Patienten (Abb. 1) [4]. »Je früher, desto erfolgreicher«, fasste Holtkamp zusammen. Die Bolusdosis lag im Median bei 400 mg, schwere Nebenwirkungen hat es nicht gegeben.

### Erster epileptischer Anfall

Beim ersten epileptischen Anfall empfiehlt die aktuelle Leitlinie gemäß Rosenow für fokale Epilepsien inzwischen Lamotrigin und LEV gleichberechtigt als Mittel der ersten Wahl. Die Zulassung von LEV für die Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung im Alter ab 16 Jahren bei neu diagnostizierter Epilepsie sei 2008 erfolgt, zudem gebe es gute klinische Erfahrungen, begründete er [5].

Darüber hinaus wurde unter anderem LCM neu aufgenommen, das seit 2008 in einer Dosis von 400 mg/Tag als Add-on-Therapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Alter ab 16 Jahren zugelassen ist [6]. Als Vorteile hob Rosenow hervor, dass es – anders als bei anderen Natriumkanalblockern – keine klinisch relevanten Interaktionen gibt [7]. Zudem bietet die i.v.-Applikation eine Alternative zur oralen Therapie, etwa bei Malresorption, Schluckproblemen oder während einer Operation. In den Studien SP667, SP755 und SP754 konnte Lacosamid in der Dosis 400 mg/Tag



**Abb. 1:** Beendigung eines Status epilepticus nach Versagen einer Standardtherapie innerhalb von sechs Stunden unter Lacosamid i.v., wenn es als 1./2., 3. oder  $\geq 4$ . Substanz gegeben wurde (mod. nach [4]).

im Vergleich zu Placebo die Häufigkeit der Anfälle signifikant reduzieren ( $p < 0,05$  bzw.  $0,01$ ); gegenüber Studienbeginn nahm sie um knapp 40% ab [7–9].

| Petra Eiden |

1. Ramael S, et al. Clin Ther 2006; 28 (5): 734-44
2. Stockis A, et al. EFNS Kongress, Athen, Griechenland, 17.-20.9.2005: Poster
3. Wheless JW, et al. J Child Neurol. 2009; 24(8): 946-51
4. Kellinghaus C, et al. Acta Neurol Scand. 2011; 123(2): 137-41
5. Fachinformation Keppra® Filmtabletten, Stand: Oktober 2011
6. Fachinformation Vimpat® Filmtabletten, Stand: Mai 2011
7. Halász P, et al. Epilepsia. 2009; 50(3): 443-53
8. Ben-Menachem E, et al. Epilepsia. 2007; 48(7): 1308-17
9. Chung S, et al. EFNS Kongress, Brüssel, Belgien, 25.–28.8.2007

Quelle: Satellitensymposium »Die neuen Leitlinien zur Epilepsie und zum Status epilepticus: Wie groß ist ihre Relevanz für den Klinikalltag? – Ein kritischer Dialog« anlässlich der 29. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin am 20. Januar 2012 in Berlin, Veranstalter: UCB Pharma GmbH