

# Der Nervenarzt

Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde,  
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

**Elektronischer Sonderdruck für**

**B. Schoser**

**Ein Service von Springer Medizin**

Nervenarzt 2013 · 84:1467–1472 · DOI 10.1007/s00115-013-3947-9

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

**A. Schüller · C. Kornblum · M. Deschauer · M. Vorgerd · B. Schrank · E. Mengel · Z. Lukacs · D. Gläser ·  
P. Young · U. Plöckinger · B. Schoser**

## **Diagnose und Therapie des Late-onset-Morbus- Pompe**

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Nervenarzt 2013 · 84:1467–1472  
 DOI 10.1007/s00115-013-3947-9  
 Online publiziert: 23. November 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Schüller<sup>1</sup> · C. Kornblum<sup>2</sup> · M. Deschauer<sup>3</sup> · M. Vorgerd<sup>4</sup> · B. Schrank<sup>5</sup> · E. Mengel<sup>6</sup> · Z. Lukacs<sup>7</sup> · D. Gläser<sup>8</sup> · P. Young<sup>9</sup> · U. Plöckinger<sup>10</sup> · B. Schoser<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München

<sup>2</sup> Klinik für Neurologie, Universität Bonn

<sup>3</sup> Klinik für Neurologie, Universität Halle

<sup>4</sup> Klinik für Neurologie, Universität Bochum

<sup>5</sup> Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

<sup>6</sup> Villa Metabolica, Universitätsklinikum Mainz

<sup>7</sup> Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, und Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

<sup>8</sup> Genetikum, Neu-Ulm

<sup>9</sup> Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

<sup>10</sup> Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

# Diagnose und Therapie des Late-onset-Morbus-Pompe

**Die Glykogenspeicherkrankung Typ 2/ Morbus Pompe ist eine seltene, progressive, autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung. Die zugrunde liegende Störung ist ein Mangel an lysosomaler saurer Maltase ( $\alpha$ -Glucosidase) bedingt durch Mutationen im  $\alpha$ -Glucosidase-Gen auf Chromosom 17q25. Der resultierende Enzymmangel führt zu lysosomalen und extralysosomalen Glykogenablagerungen. Sekundäre pathophysiologische Prozesse wie z. B. eine fehlerhafte Autophagie und Veränderungen im Energiestoffwechsel führen zu zellulärer Dysfunktion und irreversiblen Strukturschäden [29].**

Die Klinik des Morbus Pompe wird durch eine hohe Variabilität des Erkrankungsalters, der Organbeteiligung, des Verlaufs und konsekutiv der Schwere der Erkrankung bestimmt. Die schwerste Form, der infantile Morbus Pompe, beruht auf einem kompletten Verlust der Enzymaktivität. Die Kinder erkranken innerhalb des ersten Lebensjahres mit schwerer hypertropher Kardiomyopathie, generalisierter Muskelhypotonie und Muskelschwä-

che sowie respiratorischem Versagen. Ohne Behandlung versterben diese Kinder meist innerhalb der ersten Lebensmonate. Beginnt die Erkrankung nach dem ersten Lebensjahr, spricht man von der Late-onset-Form oder dem juvenilen bzw. adulten Morbus Pompe. Beim Late-onset-Morbus-Pompe variiert die residuale Enzymaktivität zwischen 1 und 40%. Die jeweilige Mutation bzw. die Kombination der mutierten Allele bestimmen die Enzymrestaktivität. Bei nur geringer Enzymrestaktivität muss mit früherem Erkrankungsbeginn und schwererem Verlauf gerechnet werden.

Die Gesamthäufigkeit beider Verlaufsformen variiert zwischen 1:40.000 und 1:146.000, abhängig von ethnischen oder geographischen Aspekten [12, 29]. Für Deutschland wird die Inzidenz des Late-onset-Morbus-Pompe auf 1:100.000 bis 1:300.000 geschätzt. Oft besteht eine große Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung bei Patienten mit Late-onset-Morbus-Pompe [23, 26, 29].

## Methoden

Es wurde eine systematische Literaturrecherche (PubMed) durchgeführt. Eingeschlossen wurden klinische Studien, relevante Artikel zur Diagnostik des Late-onset-Morbus-Pompe sowie internationale Leitlinien aus dem Zeitraum 1995 bis 2013. Folgende Suchwörter „Pompe disease“ und „glycogen storage disease type II“ wurden zusammen mit den Schlüsselwörtern „ $\alpha$ glucosidase“, „adult“, „juvenile“, „late-onset“, „diagnostics“ und „enzyme replacement therapy“ genutzt. Das Manuskript wurde im Rahmen eines Delphi-Konsensus-Verfahrens, in persönlichen Arbeitssitzungen, per Telefon und E-Mail-Korrespondenz mit Neurologen, Pädiatern, Spezialisten für metabolische Erkrankungen, klinischen Chemikern und Genetikern deutscher Universitäten, die sich auf die Behandlung von Morbus-Pompe-Patienten spezialisiert haben, ausführlich diskutiert.

## Klinik

Beim Late-onset-Morbus-Pompe variieren Manifestationsalter, Krankheits-



**Abb. 1** ▲ Klinik des Late-onset-Morbus-Pompe mit **a** Atrophie der Schultergürtelmuskulatur und Paresen (Scapula alatae) und **b** proximaler Atrophie und Schwäche der Beckengürtel- und Oberschenkelmuskulatur. **c** Bilaterale fettige Degeneration des dorsalen Kompartiments der Oberschenkelmuskulatur im MRT (STIR-Sequenz). **d** Im Semidünnschnitt einer Muskelbiopsie eines Patienten mit Late-onset-Morbus-Pompe Nachweis der vakuolären Myopathie. **e** Diese Vakuolen stellen sich in der PAS-Färbung als Glykogen speichernd lila gefüllt dar

verlauf, Organbeteiligung und damit die Schwere der Erkrankung erheblich. Im Gegensatz zum infantilen Morbus Pompe kommt es jedoch nicht zu einer klinisch manifesten Kardiomyopathie. Die klinischen Kennzeichen des Late-onset-Morbus-Pompe sind eine progrediente, proximal und axial betonte Muskelschwäche der Extremitäten und der Rumpfmuskulatur, häufig kombiniert mit einer zuneh-

menden Belastungsdyspnoe und Orthopnoe und schließlich einer ventilatorischen Insuffizienz [9, 14, 23, 30].

Die proximal betonte Muskelschwäche findet man bei etwa 80–93% der Patienten als erstes Symptom [9, 14, 23, 29]. Vor allem die Muskulatur des Beckengürtels und die Rumpfmuskulatur sind paretisch (■ **Abb. 1a, b**). Hierdurch werden Treppensteigen, das Aufstehen vom Stuhl,

Laufen und das Aufstehen aus der liegenden Position erschwert [9, 23]. Müdigkeit, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe oder lumbale Rückenschmerzen können ebenfalls prominente Symptome sein [9, 14, 23]. Im Verlauf der Erkrankung entstehen sekundäre muskuloskeletale Einschränkungen wie eine Osteopenie/Osteoporose, Skoliose [9, 14, 23], Kontrakturen und Fehlstellungen. Auch ein sog. Rigid-spine-Syndrom kann ursächlich auf einen Late-onset-Morbus-Pompe zurückzuführen sein [14, 23]. Selten gehen ventilatorische Symptome (z. B. Dyspnoe, Orthopnoe) der peripheren Muskelschwäche voraus [14, 23]. Bei mehr als 50% der Betroffenen entwickelt sich eine progressive, diaphragmale Schwäche mit ventilatorischer Ateminsuffizienz und schlafbezogener Atemstörung. Typische Symptome einer schlafbezogenen Atemstörung sind nicht erholsamer Schlaf, morgendliche Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen und Tagesmüdigkeit [10, 13, 14, 18, 23, 30]. Dabei kann die ventilatorische Insuffizienz dem Verlust der Gehfähigkeit vorausgehen und umgekehrt [10, 12, 18]. Deutlich seltener sind andere Organmanifestationen wie zerebrale Aneurysmata [8, 21, 23], Herzrhythmusstörungen [8, 23], Ptosis, Makroglossie, Zungenschwäche mit den möglichen funktionellen Konsequenzen einer Dysphagie und Dysarthrie, Hepatomegalie und niedriges Körpergewicht [9, 14, 23].

## Diagnose

Multisysteme Symptome und die klinische Varianz des Morbus Pompe machen eine korrekte und schnelle Diagnosestellung oft schwierig. So wurde z. B. in einer 38 Patienten umfassenden Studie [14] eine Verzögerung der Diagnosestellung von 7 Jahren zwischen erstem Arztbesuch und endgültiger Diagnose festgestellt. Auch die Differenzialdiagnose umfasst eine Vielfalt von zum Teil sehr seltenen neuromuskulären Erkrankungen (■ **Tab. 1**). Die klinischen Leitsymptome und die Laboruntersuchungen, die für das Vorliegen eines Morbus Pompe diagnostisch hinweisend sind, sind in der ■ **Tab. 2** zusammengefasst.

Für die klinische Untersuchung hat sich die manuelle Muskelkraftprüfung be-

währt [3, 5]. Zur Beurteilung der Atemfunktion sollte das forcierte expiratorische Volumen (FEV) sowohl in sitzender als auch in liegender Position bestimmt werden. Auf die häufig früh auftretende Einschränkung der Zwerchfellmuskulatur deutet ein Abfall des FEV von mehr als 20% in liegender Position im Vergleich zur sitzenden Position hin [13, 18]. Die CK ist nur mäßig erhöht, selten um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes. Im EMG können oft myotone oder komplex repetitive Entladungen neben myopathischen Veränderungen motorischer Einheiten registriert werden. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Muskulatur hilft bei der Diagnosestellung zumeist nicht, da die abbildbaren Muskelveränderungen wie Atrophie und Verfettung nicht spezifisch sind (■ **Abb. 1c**). Wenn eine Muskelbiopsie geplant ist, ist eine vorangestellte MRT mit T1-, T2- und fettgesättigten Sequenzen bei der Auswahl des geeigneten Biopsiemuskels hilfreich, da häufig biopsierte Muskeln wie der M. vastus lateralis oder M. biceps brachii oft noch unverändert sein können, während dorsale Muskelgruppen der Beine bereits Zeichen der Myopathie zeigen [3, 5]. Die Muskelhistologie zeigt eine Myopathie mit Vakuolen und dort erhöhter lysosomaler Aktivität und PAS („periodic acid-schiff reaction“)-positiver Glykogenspeicherung ([22], ■ **Abb. 1d, e**).

Bei einem Verdacht auf Morbus Pompe ist die zur Diagnose führende Untersuchung die Enzymaktivitätsbestimmung der sauren  $\alpha$ -Glucosidase (GAA; [5, 12]). Die Messung der GAA-Aktivität ist in unterschiedlichen Gewebsarten möglich: kultivierte Fibroblasten aus Hautbiopsien, Muskelgewebe, gereinigte Lymphozyten sowie getrocknete Blutropfen auf Filterpapier [12]. Heute ist die Enzymaktivitätsbestimmung aus Lymphozyten bzw. dem Trockenblut Standard. Die Bestimmung aus Trockenblut ist nicht invasiv, kostengünstig, standardisiert und validiert [3, 5, 12]. Wenn eine grenzwertige oder niedrige Enzymaktivität nachgewiesen wird, sollte das Ergebnis durch eine zweite Enzymaktivitätsanalyse verifiziert werden [3, 5, 12]. Daran anschließen sollte sich die Sequenzierung des GAA-Gens. Die sog. Splice-site-Mutation c.-32-13G>A des GAA-Gens ist bei ca. 90% der Patienten

Nervenarzt 2013 · 84:1467–1472 DOI 10.1007/s00115-013-3947-9  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Schüller · C. Kornblum · M. Deschauer · M. Vorgerd · B. Schrank · E. Mengel · Z. Lukacs · D. Gläser · P. Young · U. Plöckinger · B. Schoser

## Diagnose und Therapie des Late-onset-Morbus-Pompe

### Zusammenfassung

Der Morbus Pompe/Glykogenspeichererkrankung Typ 2 ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die die Lebenserwartung der Patienten deutlich reduziert. Die seit einiger Zeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten eröffnen nun jedoch Behandlungsoptionen für diese Patienten, sodass eine konsequente Diagnostik der Erkrankung zu fordern ist. Daher wurden eine internationale Literaturübersicht zu etablierten Konsensusreporten sowie publizierte Studiendaten zum Late-onset-Morbus-Pompe im Rahmen eines Delphi-Verfahrens zusammengefasst. Nach klinischer Verdachtsdiagnose hat sich als Screeningmethode der einfache und preiswerte Trockenbluttest mit Bestimmung der sauren  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität bewährt. Alternativ kann aus Lymphozyten ebenfalls eine sichere Aktivitätsbestimmung durchgeführt werden. Die genetische Untersuchung des GAA-Gens sollte die Diagnose absichern. In Einzelfällen muss differenzialdiagnostisch weiterhin eine Muskelbiopsie mit Bestimmung der sauren  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität und der Glykogenkonzentration durchgeführt werden. Die gesicherte Diagnose ermöglicht die interdisziplinäre symptomatische Behandlung der Krankheit mit ggf. einer Indikation zur Enzymersatztherapie.

tät bewährt. Alternativ kann aus Lymphozyten ebenfalls eine sichere Aktivitätsbestimmung durchgeführt werden. Die genetische Untersuchung des GAA-Gens sollte die Diagnose absichern. In Einzelfällen muss differenzialdiagnostisch weiterhin eine Muskelbiopsie mit Bestimmung der sauren  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität und der Glykogenkonzentration durchgeführt werden. Die gesicherte Diagnose ermöglicht die interdisziplinäre symptomatische Behandlung der Krankheit mit ggf. einer Indikation zur Enzymersatztherapie.

### Schlüsselwörter

Morbus Pompe · Glykogenspeichererkrankung Typ 2 · Diagnostik · Therapie · Konsensus

## Diagnosis and therapy of late onset Pompe disease

### Summary

As Pompe disease glycogen storage disease type 2 with a severely reduced life expectancy is now a treatable disorder, accurate diagnostic procedures and evidence-based indications for therapy are mandatory. We screened the literature for consensus reports and published trial data of late-onset Pompe disease. These data were summarized in a Delphi consensus method approach. The clinical suspicion of late-onset Pompe disease should be substantiated by the validated dry blood spot test measurement for acid  $\alpha$ -glucosidase activity. Alternatively, enzyme activity analysis in lymphocytes is also feasi-

ble. Glucosidase  $\alpha$  gene sequencing for verifying the diagnosis is recommended. A muscle biopsy including measurements of acid  $\alpha$ -glucosidase activity and glycogen concentration is warranted for differential diagnosis in selected cases. The confirmed diagnosis should lead to a multidisciplinary treatment approach, possibly including enzyme replacement therapy.

### Keywords

Pompe disease · Glycogen storage disease type 2 · Diagnostics · Therapy · Consensus

mit Late-onset-Morbus-Pompe auf einem Allel nachweisbar. Mehr als 300 andere Mutationen sind beschrieben (<http://www.pompecenter.nl>). Für die Einleitung und Langzeitbeurteilung moderner Therapieverfahren ist die Kenntnis des Genotyps essenziell [5].

## Therapie und Verlaufsbeobachtung

Die Behandlungsempfehlungen beim Late-onset-Morbus-Pompe basieren auf publizierten Therapierichtlinien und Studien [2, 3, 5, 6, 11, 15]. Allen Richtlinien gemeinsam ist das Ziel, bei Patienten mit

Late-onset-Morbus-Pompe die motorischen Fähigkeiten zu optimieren oder zu stabilisieren und das Auftreten sekundärer Komplikationen zu minimieren.

Um der multisystemischen Erkrankung gerecht zu werden, erfordert es ein interdisziplinäres Team, das je nach Fall Neurologen, Neuropädiatern, Internisten, Pulmologen, Orthopäden, Kardiologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden und Diätassistenten umfassen kann.

**Tab. 1** Differenzialdiagnosen des Late-onset-Morbus-Pompe

Differenzialdiagnosen	Überlappende Symptomatik
– Gliedergürteldystrophien	– Progressive Muskelschwäche im Becken- und Schultergürtel, ggf. respiratorische Insuffizienz, CK-Erhöhung
– Skapuloperoneale Syndrome z. B. im Rahmen von myofibrillären Myopathien	– Progressive Muskelschwäche der Fußheber und der Schultergürtelmuskulatur
– Myotone Dystrophie Typ 2	– Proximale Muskelschwäche mit Myotonie, EMG: myotone Serienentladung
– Glykogenspeichererkrankungen (IIIa, IV, V, VII)	– Muskuläre Hypotonie und Tetraparese, Hepatomegalie, CK-Erhöhung
– Danon-Erkrankung	– Muskelbioptischer Nachweis von Vakuolen mit Glykogen, Muskelschwäche
– Mitochondriale Myopathien	– Proximale Muskelschwäche, muskuläre Belastungsintoleranz, meist CK-Erhöhung, multisystemische Symptome
– Polymyositis und Einschlusskörpermyositis	– Proximale oder distale Muskelschwäche und -atrophie
– Spinale Muskelatrophie	– Symmetrische Muskelschwäche und -atrophie
– Rigid-spine-Syndrome	– Steifigkeit der Wirbelsäule, lumbale Rückenschmerzen

CK Kreatin-Kinase, EMG Elektromyographie.

**Tab. 2** Häufige Symptome und Untersuchungsergebnisse des Late-onset-Morbus-Pompe

<b>Neuromuskulärer Status</b>	<p><i>Häufige Symptome</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Muskelschwäche: proximal und axial &gt; distal</li> <li>– Beckengürtel &gt; Schultergürtel</li> <li>– Positives Trendelenburg-Zeichen</li> <li>– Muskuläre Belastungsintoleranz</li> </ul> <p><i>Seltene Symptome</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Myalgien, lumbale Rückenschmerzen, Crampi</li> <li>– Skoliose, Hyperlordosierung</li> <li>– Rigid-spine-Syndrom</li> <li>– Facies myopathica</li> <li>– Ptosis</li> <li>– Makroglossie</li> <li>– Dysphagie</li> <li>– Dysarthrie</li> </ul>
<b>Elektrophysiologie</b>	<p>EMG: (auch paraspinale Muskulatur testen!) Myopathisches EMG-Muster mit häufig pathologischer Spontanaktivität und Nachweis von komplex-repetitiven Serienentladungen Nervenleitungsgeschwindigkeit: normal</p>
<b>Labor</b>	<p>BLUT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CK: normal bis 15-fach erhöht</li> <li>– GOT, GPT, LDH: können erhöht sein</li> <li>– Trockenbluttest für α-Glucodiase Aktivität</li> </ul> <p>URIN: Glc4- und Hex4-Konzentrationen erhöht</p>
<b>Ventilatorischer Status</b>	<p>Häufige respiratorische Infekte Dyspnoe Orthopnoe Schläfrigkeit Morgendliche Kopfschmerzen</p> <p><i>Lungenfunktion:</i> milde bis moderate Reduktion der forcierten expiratorischen Vitalkapazität: Abfall der Vitalkapazität um mehr als 20% zwischen liegender Position und sitzender Position als Hinweis auf eine diaphragmale Insuffizienz</p>

CK Kreatin-Kinase, EMG Elektromyographie, Glc4 Glucose-Tetrasaccharid, GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Hex4 Hexose-Tetrasaccharid, LDH Lactatdehydrogenase.

## Symptomatische Therapie

Die Behandlung neuromuskulärer Symptome orientiert sich an anderen neuromuskulären Erkrankungen. So wird ein physiotherapeutisch angeleitetes subma-

ximales aerobes Training an 3 bis 5 Tagen pro Woche, mit langsamem Beginn und Steigerung bis zum Erreichen von 60–70% der maximalen Leistungsfähigkeit empfohlen [6, 11, 15]. Demgegenüber wird überanstrengendes isometrisches

Krafttraining als schädlich eingestuft. Aufgrund der hohen Prävalenz respiratorischer Komplikationen ist die regelmäßige Kontrolle der Atemfunktion erforderlich. Bei der Lungenfunktionsuntersuchung sollte das maximale inspiratorische sowie expiratorische Volumen und der “peak flow“ als Maß für den Hustenstoß und die Sekretclearance mit erfasst werden. Das FEV sollte sowohl in sitzender als auch liegender Position gemessen werden.

Eine frühe nächtliche Hypoventilation kann durch eine Polysomnographie in Verbindung mit einer nächtlichen transkutanen Kapnographie evaluiert werden. Bei einer nächtlichen Hypoventilation ist ein Therapieversuch mit einer nichtinvasiven BiPAP-Beatmung („bilevel positive airway pressure“) indiziert [5, 7, 13, 18]. Vor allem eine nächtliche Sauerstoffgabe ist bei ventilatorischer Insuffizienz kontraindiziert wegen der Gefahr einer resultierenden CO<sub>2</sub>-Narkose. Die Beatmungstherapie sollte in Zentren erfolgen, die in der Beatmung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahren sind. Patienten mit Morbus Pompe sollten nach den aktuellen Impfempfehlungen geimpft werden. Bei viralen oder bakteriellen Atemwegsinfektionen ist eine frühzeitige Behandlung erforderlich. Häufig ist die Fähigkeit Schleim abzuhusten eingeschränkt, sodass manuelle und mechanische Techniken einzusetzen sind [5, 7, 13, 18].

Bei progressiven Wirbelsäulenfehlstellungen wie einer Skoliose mit einem Cobb-Winkel zwischen 30 und 40° sind im Einzelfall chirurgische Eingriffe indiziert [20]. Die bei einigen Pompe-Patienten bestehende Schwäche der Gesichtsmuskulatur, die Beeinträchtigung des gesamten Kau- und Schluckapparates, eine Makroglossie oder auch eine Zungenschwäche kann zu Schluck- und Ernährungsschwierigkeiten führen. Hier sind eine logopädische Behandlung und eine Beratung durch Diätassistenten sinnvoll. Eine klare Ernährungsempfehlung für Pompe-Patienten existiert bisher nicht [24].

## Kausale Therapie

Die Enzymersatztherapie mit Alglucosidase alfa stellt eine erste krankheitsspezi-

fische Behandlungsmöglichkeit dar. Weitere in der Forschung verfolgte therapeutische Strategien sind die Genterapie und die Chaperon-Therapie [16].

Bei einer intravenösen Therapie mit Alglucosidase alfa 20 mg pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen konnte in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 90 Late-onset-Pompe-Patienten die Effektivität der Enzyersatztherapie nachgewiesen werden [27]. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch weitere Open-label-Langzeitstudien [1, 4, 19, 25]. Eine zusammenfassende Auswertung der Daten von 368 Patienten mit Late-onset-Morbus-Pompe ergab, dass bei mehr als zwei Drittel die Therapie als effektiv zu bewerten ist [26]. Es kam zu einer Stabilisierung oder Verbesserung des Krankheitszustandes in Hinblick auf die motorische Leistungsfähigkeit gemessen im 6-Minuten-Gehtest, die Atemfunktion gemessen an der Vitalkapazität, täglich notwendiger Beatmungsdauer und an der Notwendigkeit des Einsatzes von Fortbewegungshilfsmitteln [1, 4, 19, 25, 26, 27].

Bei ca. einem Drittel der behandelten Patienten verschlechtert sich die Muskel- und Atemfunktion trotz Therapie weiter. Die Ursachen für das Nichtansprechen auf die Therapie sind noch nicht geklärt. Mögliche Faktoren, die die Wirksamkeit einer Enzyersatztherapie beeinflussen, sind das Alter des Patienten, das Ausmaß der bereits eingetretenen organischen Strukturveränderungen, die Dauer der Erkrankung, unterschiedliche Phänotypen und auch genotypische Charakteristika. Die aktuelle Datenlage zur Enzyersatztherapie erlaubt noch keine abschließende Beurteilung, ob die Effektivität der Behandlung nach über 2 Jahren abnimmt [26].

Die Enzyersatztherapie ist eine sichere und gut tolerierte Therapieform. Wie bei anderen Enzyersatztherapien bilden fast alle Patienten niedrigtitrige IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa aus. Das Risiko ernster Komplikationen u. a. in Form eines anaphylaktischen Schocks ist gering. Regelmäßige IgG-Antikörper-Bestimmungen werden in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate, danach jährlich empfohlen. Bisher liegen nur Einzelfallbeschreibungen mit sog.

blockierenden IgG-Antikörpern vor, die zu einer klinischen Verschlechterung geführt haben [17].

Ein früher Beginn einer Enzyersatztherapie erhöht den klinischen Erfolg dieser Therapie. Diese Annahme basiert auf Erfahrungen in der Behandlung des infantilen Morbus Pompe [26]. Folgendes pragmatische Vorgehen wird empfohlen:

Für präsymptomatische, genetisch gesicherte Late-onset-Formen des Morbus Pompe ohne objektive klinische Zeichen der Erkrankung ist die Enzyersatztherapie bislang nicht empfohlen. Bei diesen Patienten wird ein Monitoring der Muskelkraft alle 6 Monate empfohlen. Mit Erstauftreten klinischer Zeichen der Erkrankung sollte die Enzyersatztherapie begonnen werden, ebenso bei jedem neu diagnostizierten symptomatischen Patienten. Bei schwer betroffenen Patienten, die dauerhaft auf einen Rollstuhl und eine invasive Beatmung angewiesen sind, wird ein Therapieversuch empfohlen, auch wenn die Wirksamkeit der Enzyersatztherapie bei dieser Patientengruppe nicht durch randomisierte Studien belegt ist. Nach einer Therapiedauer von einem Jahr muss über eine Therapiefortführung von Fall zu Fall neu entschieden werden. Kommt es zu einer Stabilisierung oder gibt es Hinweise auf eine Verlangsamung der Erkrankung, sollte die Behandlung kontinuierlich fortgesetzt werden.

Auch wenn davon auszugehen ist, dass die Enzyersatztherapie eine Langzeitbehandlung darstellt, sollte in Anbetracht der noch fehlenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und der enormen Therapiekosten bei allen behandelten Patienten in jährlichen Abständen die Fortführung der Behandlung überdacht und auch mit dem Patienten abgestimmt werden. Durch weiterführende Langzeittherapiestudien mit international standardisierten und harmonisierten Verlaufsparemtern wird es möglich werden, die Indikation, die optimale Enzymdosis und die Behandlungsdauer spezifischer anzugeben.

### Fazit für die Praxis

**Der Late-onset-Morbus-Pompe ist charakterisiert durch eine langsam progrediente, proximal betonte Extremitäten- und/oder Rumpfhalteschwäche mit**

**Atemmuskelbeteiligung. Er stellt aufgrund seiner multisystemischen Symptomvielfalt, der Vielzahl an Differenzialdiagnosen und eines schleichenden Beginns diagnostisch eine Herausforderung dar. Durch neue Bestimmungsmöglichkeiten der sauren  $\alpha$ -Glucosidase-Enzymaktivität wie u. a. dem Trockenbluttest ist eine schnelle und kostengünstige Diagnosestellung möglich. Diese sollte daher bei einem entsprechenden klinischen Bild früh im diagnostischen Algorithmus eingesetzt werden. Eine frühe Diagnose eines Late-onset-Morbus-Pompe führt zu einer besseren Versorgung dieser progressiven Erkrankung. Die krankheitsspezifische Enzyersatztherapie zeigt bei einem Großteil der behandelten Patienten eine funktionelle Besserung und Stabilisierung. Für eine optimale Betreuung ist ein multidisziplinäres Team notwendig, das gezielt neuromuskuläre, ventilatorische und andere multisystemische Krankheitsaspekte des Late-onset-Pompe Patienten erkennt und behandelt.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. B. Schoser**

Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München  
Ziemssenstr. 1a, 80336 München  
bschoser@med.uni-muenchen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** PD Dr. Kornblum, Prof. Dr. Deschauer, Prof. Dr. Vorgerd, Dr. Schrank, Dr. Mengel, Dr. Lukacs, Prof. Dr. P. Young, Prof. Dr. Plöckinger, Prof. Dr. Schoser erhielten Referentenhonorare der Firma Genzyme, a Sanofi company, Deutschland und USA. Prof. Dr. Schoser ist Mitglied des Global Pompe advisory boards der Firma Genzyme, a Sanofi Company, USA und Mitglied des Pompe Advisory boards der Firma Biomarin LTD, USA. A. Schüller und D. Gläser: keine Angaben.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

1. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S et al (2012) Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 259: 952–958
2. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J et al (2012) Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 54:497–507
3. Bembi B, Cerini E, Danesino C et al (2008) Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* 71:S4–S11
4. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M et al (2010) Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 33:727–735
5. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al (2012) Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 45:319–333
6. Disease; Guidelines for the Investigation and Management of Late Onset Acid Maltase Deficiency UK. [http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines\\_for\\_Lat](http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Lat)
7. Finder JD, Birkrant D, Carl J et al (2004) Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 170:456–465
8. Forsha D, Li JS, Smith PB et al (2011) Late-onset treatment study investigators: cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 13:625–631
9. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA et al (2005) Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 128:671–677
10. Hagemans ML, Laforêt P, Hop WJ et al (2007) Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscul Disord* 17:537–543
11. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK et al (2009) The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr* 155:S47–S56
12. Mechtler TP, Stary S, Metz TF et al (2012) Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 379:335–341
13. Mellies U, Ragette R, Schwake C et al (2001) Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 57:1290–1295
14. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K et al (2007) Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 17:698–706
15. National guidelines on the diagnosis and treatment of Pompe disease in Belgium. <http://www.boks.be/site/index.php/content/view/42/50/lang,nl/>
16. Parenti G, Andria G (2011) Pompe disease: from new views on pathophysiology to innovative therapeutic strategies. *Curr Pharm Biotechnol* 12: 902–915
17. Patel TT, Banugaria SG, Case LE et al (2012) The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review. *Mol Genet Metab* 106:301–309
18. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D et al (2005) Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 26:1024–1031
19. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F et al (2012) 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 35:837–845
20. Roberts M, Kishnani PS, Ploeg AT van der et al (2011) The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 104:574–582
21. Sacconi S, Bocquet JD, Chanalet S et al (2010) Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. *J Neurol* 257:1730–1733
22. Schoser B, Müller-Höcker J, Gempel K et al (2007) Glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:544–559
23. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B (2012) Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160:80–88
24. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T et al (2000) Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 35:70–77
25. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B et al (2010) 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* 257:91–97
26. Toscano A, Schoser B (2013) Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 260:951–959
27. Ploeg AT van der, Clemens PR, Corzo D et al (2010) A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 362:396–406
28. Capelle CI van, Beek NA van der, Hagemans ML et al (2010) Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord* 20:775–782
29. Ploeg AT van der, Reuser AJ (2008) Pompe's disease. *Lancet* 372:1342–1345
30. Winkel LP, Hagemans ML, Doorn PA van et al (2005) The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 252:875–884

**Adolf Wallenberg-Preis 2014 für Forschung zur Pathophysiologie von Hirnblutungen**

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) zeichnen Priv.-Doz. Dr. med. Christian Foerch, Oberarzt der Klinik für Neurologie der Goethe-Universität Frankfurt, für seine Forschung zur Antikoagulation-assoziierten Hirnblutung mit dem Adolf Wallenberg-Preis aus. Er erforscht die Pathophysiologie von Hirnblutungen, die unter Gerinnungshemmern auftreten, mit Hilfe eines experimentellen Modells.

Der Preis, der seit 1975 hervorragende Forschungsleistungen auf dem Gebiet der zerebrovaskulären Erkrankungen, der Hirndurchblutung oder des Hirnstoffwechsels würdigt, wurde am 18. September im Rahmen des 86. DGN-Kongresses in Dresden auf dem Symposium der Arbeitsgemeinschaft Herz und Hirn verliehen. Er wird an deutsche und ausländische Ärzte bis zum Alter von 40 Jahren vergeben und ist mit einer Geldprämie von 5000 Euro verbunden.

*Quelle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)*