

LITERATURSTUDIUM

MIT DEM
DIGITALEN PLUS
A U G M E N T E D R E A L I T Y

BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN BEI
MORBUS POMPE UND MPS I



PATIENTENFALL 1

Univ.-Prof. Dr. Stefan Quasthoff
NEUROLOGIE



PATIENTENFALL 2

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig
INNERE MEDIZIN



PATIENTENFALL 3

Priv.-Doz. Dr. Florian Lagler
PÄDIATRIE UND ANGEBORENE
STOFFWECHSELERKRANKUNGEN



PATIENTENFALL 4

Dr. Michaela Brunner-Krainz
PÄDIATRIE

2
DFP-Punkte



SEHEN SIE SICH DIE FILME
AUF IHREM SMARTPHONE ODER TABLET AN:

- "plusApp" installieren & öffnen
- Diesen QR-Code scannen
- Kamera auf die mit "+" gekennzeichneten Bilder richten.



Einleitung

In diesem Literaturstudium werden vier Patientenfälle vorgestellt. Konkret handelt es sich um einen Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) Fall und drei Morbus Pompe (MP) Fälle. Ziel der Fortbildung ist es die Diagnosestellung für Allgemeinmediziner, Pädiater und Neurologen anhand der geschilderten Patientenfälle zu erleichtern, indem sie typische Symptome und Merkmale der beiden Stoffwechselerkrankungen erkennen lernen. Weiters geht es um und die Besonderheiten der kausalen Enzymersatztherapie für MPS I sowie MP.

Lernziele

- + Diagnosestellung für Allgemeinmediziner, Pädiater und Neurologen
- + Typische Symptome und Zeichen von Morbus Pompe und die Möglichkeit einer kausalen Therapie
- + Besonderheiten der Enzymersatztherapie
- + Die Pathophysiologie des Morbus Pompe verstehen
- + Klinische Hinweise auf late-onset Morbus Pompe erkennen
- + Schritte zur Diagnose des late-onset Morbus Pompe kennen
- + Erkennen klinischer und laborchemischer Frühzeichen des late-onset Morbus Pompe
- + Kennenlernen der Grundlagen diagnostischer Abklärung sowie der Langzeittherapie und Betreuung im Expertenzentrum
- + Für MPS I typische Einzelsymptome erkennen
- + Symptomkomplexe für MPS I richtig erkennen

Experten



Univ.-Prof. Dr. Stefan Quasthoff
Neurologie



Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig
Innere Medizin



Priv.-Doz. Dr. Florian Lagler
**Pädiatrie und angeborene
Stoffwechselerkrankungen**



Dr. Michaela Brunner-Krainz
Pädiatrie

Lecture Board

- + OÄ Dr. Vassiliki Konstantopoulou
- + Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher

Fortbildungsanbieter

- + Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Forschungsinstitut für angeborene
Stoffwechselerkrankungen

Gültig bis Juni 2022

mit freundlicher Unterstützung von

SANOFI GENZYME 

Der Fall Univ.-Prof. Dr. Quasthoff

Der 62-jährige Patient von Univ.-Prof. Dr. Stefan Quasthoff stellte sich erstmals im Alter von 35 Jahren mit Muskel- und Gelenkbeschwerden vor. Weniger Muskeln sowie dünne Oberschenkel und Schultern waren erkennbar, aber nicht vermerkt. Laboruntersuchungen wurden keine vorgenommen. Erst viele Arztbesuche später wurde das erste Mal der Verdacht auf eine Muskelerkrankung geäußert und eine Enzymersatztherapie gestartet.



Univ.-Prof. Dr. Stefan Quasthoff im Patientengespräch:

Symptome des adulten Morbus-Pompe-Typs:

- + Eingeschränkte Lungenfunktion +
- + Verdickte Zunge → Sprechdyspnoe +
- + Gliedergürteldystrophie +
- + Reduzierter Muskeltonus +

Univ.-Prof. Dr. Stefan Quasthoff: Ich stelle Ihnen einen 62-jährigen Patienten vor, der 2012 erstmalig wegen Muskelbeschwerden zu uns kam. **Könnten Sie schildern, wann Sie das erste Mal merkten, dass Sie körperlich nicht so leistungsfähig sind?**

Patient A.: Jetzt im Nachhinein gesehen ist es klar, dass es eigentlich schon früh begann – als Kind beim Spielen und später dann natürlich während der gesamten beruflichen Tätigkeit.

Quasthoff: Morbus Pompe ist eine seltene Muskelerkrankung. Man sollte trotzdem immer an diese Erkrankung denken, wenn man Patienten mit unklaren Gliedergürtel-dystrophie-Zeichen hat. Eine wichtige Differentialdiagnose ist auch die eingeschränkte Lungenfunktion, die sehr früh auftreten kann, aber bei unserem Patienten fehlend ist. Ein weiteres typisches Zeichen wäre eine verdickte Zunge sowie eine Sprechdyspnoe. Auch das ist bei unserem Patienten nicht der Fall. Zur Differentialdiagnose zählt weiters eine bestimmte Verteilung der Muskelschwäche und der Muskelatrophien. Im Falle meines Patienten handelt es sich um einen Gliedergürtel-Typ, bei dem bestimmte Muskeln der Oberschenkelmuskulatur, des Gesäßes und der Schultermuskulatur prädominant betroffen sind. Die distalen

Muskeln sind regelrecht. Patient S. hat keine Probleme mit den Händen zu arbeiten. Bei Morbus Pompe findet man zudem nicht selten einen reduzierten Muskeltonus. Deshalb bekommen wir auch von Kardiologen Morbus Pompe Patienten zugewiesen. Eine Beteiligung des Herzens liegt bei Patient S. ebenso nicht vor. **Wann gingen Sie das erste Mal zum Arzt?**

Patient A.: Zum Arzt ging ich erst, als die Gelenke anfangen zu schmerzen. Das war zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr. Die Ärzte begannen mir dann Therapien und Muskelaufbau zu empfehlen.

Quasthoff: **Sagte jemand einmal, beispielsweise Ihr Umfeld, es sei auffällig, dass Sie weniger Muskeln haben und dass Oberschenkel oder Schultern dünner sind?**

Patient A.: Nein, eigentlich nicht.

Quasthoff: **Fiel dem Hausarzt vielleicht einmal bei Routinekontrollen und bei Ihren Laborwerten auf, dass ein Muskelenzym erhöht war?**

Patient A.: Soweit machten wir keine Untersuchungen. Der Hausarzt schickte mich zu einem Orthopäden. Dieser untersuchte mich und meinte bei einer Kontrolle nach einer wiederholten Physiotherapie: „Sie gehen so

komisch. Sie könnten auch eine Muskelerkrankung haben.“ Bis dahin wusste ich gar nicht, dass es so etwas gibt.

Quasthoff: Unsere Erfahrung ist, dass bei Morbus Pompe von den ersten Symptomen bis hin zur letztendlich gesicherten Diagnose acht bis 12 Jahre vergehen. **Können Sie sich noch erinnern, welche Bewegungen und welche Tätigkeiten Ihnen damals am schwersten fielen? Zum Beispiel Treppensteigen, oder erschwertes Anheben von Lasten. Was war da am schwierigsten für Sie?**

Patient A.: Für mich war immer das Bücken und Aufheben schwierig. Diese Posen konnte ich nicht lange halten.

Quasthoff: In der weiteren Abklärung wurde durch das klinische Bild des Patienten der Verdacht geäußert, dass es sich um eine Art von Gliedergürtel-Muskeldystrophie handeln könnte. Hauptsächlich weil Beckengürtel und Schultergürtel beteiligt waren – mit einer Lordose, die sehr ausgeprägt ist, einer angedeuteten Skoliose mit einer Scapula alata, die nicht sehr stark ausgeprägt ist und einem Trendelenburg'schen Gangbild, was ebenso nicht sehr prononciert war. Im Rahmen dieser Abklärung wurden die Muskelenzyme bestimmt. Der CK-Wert war erhöht (500 – 1000 U/l). Die anderen Untersuchungsparameter waren in Ordnung.



Es wurde dann auch ein Lungenfunktionstest gemacht, der in Ordnung war. Zusätzlich wurde auch eine Herzuntersuchung durchgeführt, die ebenso unauffällig war. Eine Muskelbiopsie wurde daraufhin in Innsbruck angeordnet. Diese brachte dann den ersten Hinweis, dass es sich möglicherweise um eine muskuläre Stoffwechselerkrankung handeln könnte. Der Verdacht aus Innsbruck wurde biochemisch bestätigt. Der Verdacht auf eine Glykogenspeichererkrankung wurde anschließend mit einem genetischen Test bestätigt. **War es für Sie ein Schock, zu erfahren, dass Sie eine erbliche Muskelerkrankung haben?**

Patient A.: Nein, ein Schock war das nicht.

Quasthoff: In Europa gibt es seit 2006 die Möglichkeit, eine Enzyersatztherapie mit rekombinanter humaner GAA – rhGAA bei Morbus Pompe einzuleiten. Es zeigte sich, dass die Therapie bei Säuglingen und Kleinkindern sehr effektiv ist. Bei der hier vorliegenden adulten Form des Morbus Pompe ist die Wirksamkeit auch bewiesen. In welchem Ausmaß wurde bisher in größeren Studien nicht wirklich belegt. Nichtsdestotrotz gibt

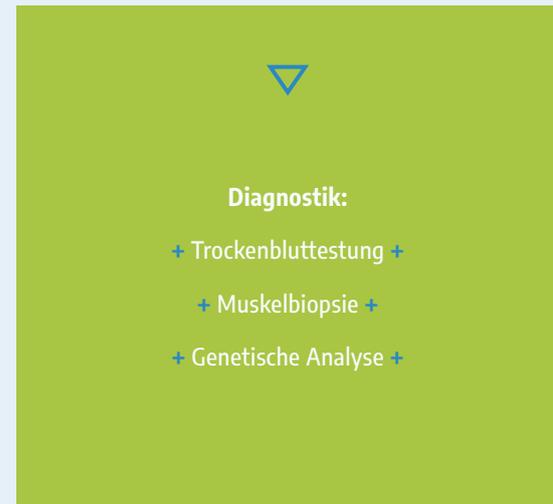
es eindeutige Wirkbeweise dafür, sodass wir uns entschieden haben 2015 die Enzyersatztherapie bei unserem Patienten zu beginnen. **Könnten Sie kurz schildern, wie Sie diese Enzyersatztherapie vertragen?**

Patient A.: Sie ist eigentlich kein Problem. Bis jetzt komme ich mit den öffentlichen Verkehrsmitteln in die Klinik und fahre danach wieder nach Hause. Schön langsam wird das aber schwierig. Dennoch habe ich das Gefühl, dass die Therapie wirklich etwas bringt.

Quasthoff: **Haben Sie überhaupt keine Nebenwirkungen?**

Patient A.: Keine Nebenwirkungen. Überhaupt nichts.

Quasthoff: Die Wirkung des Medikaments wird evaluiert. Alle sechs Monate werden Kontrolluntersuchungen gemacht. Unter anderem der 6-Minuten-Gehtest. Wie weit kann man in sechs Minuten gehen? Das hat sich beim Patienten nicht verschlechtert, eher verbessert. Wir führten einen Lungenfunktionstest durch, wobei bei unserem



Patienten die Lungenfunktion nie eingeschränkt war und bis dato auch nicht ist. Ebenso führten wir Einzelmuskelprüfungen durch, wobei wir da bis dato auch keine Verschlechterung feststellen konnten. Bei der Therapie handelt es sich um eine lebenslange Therapie. **Würden Sie sagen, dass irgendwann ein Punkt/ein Alter erreicht ist, in dem Sie keine Therapie mehr machen möchten?**

Patient A.: Wenn möglich möchte ich die Therapie in Anspruch nehmen, so lange ich noch gehen und herkommen kann. Die Infusion dauert circa vier Stunden, jede halbe Stunde wird der Blutdruck gemessen. Die Fließgeschwindigkeit von der Infusion wird auch alle halben Stunden erhöht.

Quasthoff: Der Vorteil dieser Erkrankung ist, dass man sie heutzutage genetisch relativ einfach überprüfen kann. Somit müsste bei jedem Patienten mit einem unklaren Gliedergürtel-Phänotyp eine genetische Testung auf Morbus Pompe durchgeführt werden. Vor allem, da es eine der wenigen Muskelerkrankungen ist, die man kausal mit einer Therapie günstig beeinflussen kann.

VERABREICHUNG 

alle 2 Wochen

Dosis 20 mg/kg KG
1700 mg

4 Std. / **Steigerung**
alle 30 Min.



Der Fall Ao. Univ.-Prof. Dr. Stulnig

Die 65-jährige Patientin von ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig hat eine late-onset Form des Morbus Pompe. Da zum Zeitpunkt der Diagnose im Jahr 2003 noch keine spezifische Therapie zugelassen war, wurde erstmals 2008 mit der alpha-Glucosidase-Therapie gestartet. Die Patientin zeigt ein langsames Fortschreiten der Erkrankung. Seit 2010 erhält sie eine nicht-invasive Beatmung in der Nacht.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig: Ich möchte Ihnen eine Patientin mit einer late-onset Form des Morbus Pompe vorstellen, in diesem Fall eine sehr late-onset Form. Die Patientin wurde nach eigenen Angaben erst mit knapp 47 Jahren symptomatisch.

Patientin B.: Also die ersten Symptome waren im Alter von 47 Jahren. Zu dem Zeitpunkt dachte ich mir, die Frauen in meinem Alter können alle mehr als ich. Sie bewältigten die Arbeit alle besser. Ich war einfach schon so kraftlos und hatte wenig Energie. Beim Treppensteigen merkte ich, dass irgendetwas nicht in Ordnung ist. Mein Energielevel hing nicht nur von sportlicher Betätigung ab, es musste irgendeinen anderen Grund geben. Trotzdem zog ich das noch hin, bis ich 50 Jahre alt war. Mit 50 wurde ich dann

beim Internisten vorstellig. Ich schilderte ihm alles. Er veranlasste daraufhin eine Blutuntersuchung, bei der die CK-Werte sehr hoch waren.

Stulnig: Nach dem serologischen Befund wurde die Patientin zur diagnostischen Muskelbiopsie eingeladen. Vorbereitend für die Muskelbiopsie wurde ein MR gemacht, bei der man in der Oberschenkelmuskulatur Veränderungen sah. In der Muskelbiopsie aus dem Vastus Lateralis zeigte sich eine ausgeprägte vakuoläre Myopathie mit entsprechenden Glykogenablagerungen. Dies war wegweisend für einen late-onset Pompe, insbesondere auch, da die lysosomalen Marker im Biopsat sehr stark exprimiert waren. In weiterer Folge wurde die Diagnose biochemisch und molekulargenetisch bestätigt. D. h. es wurde eine Enzymuntersuchung der sauren alpha-Glucosidase durchgeführt, die einen entsprechend erniedrigten Wert zeigte. Weiters wurde eine molekulargenetische Untersuchung des GAA-Gens durchgeführt. Zum damaligen Zeitpunkt, im Jahr 2003, gab es noch keine spezifische Therapie für die Erkrankung. Die spezifische Therapie mit alpha-Glucosidase wurde daher erst im Jänner 2008 begonnen. Seither erhält die Patientin die Enzymersatztherapie 14-tägig (20 mg/kg) infundiert.

Steckbrief der Patientin B.:

165 cm groß

73 kg schwer

Normaler allgemeiner Ernährungszustand

Eingeschränkte Vitalkapazität

Keine Dyspnoe angegeben

Serologischer Befund:

+ CK-Wert 1220 U/l (normal bis 190) +

+ Aldolase 18 U/l (normal bis 7,6) +

Enzymuntersuchung:

+ Leukozyten +

Saure alpha-Glucosidase-Aktivität:
0,29 nmol/min/mg Protein
(normal 0,5-1,5)

+ Fibroblasten +

Saure alpha-Glucosidase-Aktivität:
359 pMol/mg Protein/min
(normal \geq 500)



MRT Oberschenkelmuskulatur

T2-Gewichtung



fleckige hyperintensive Areale



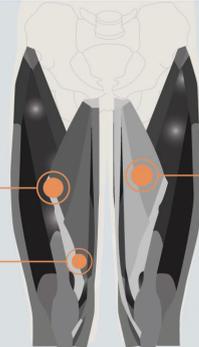
deutliche Veränderungen

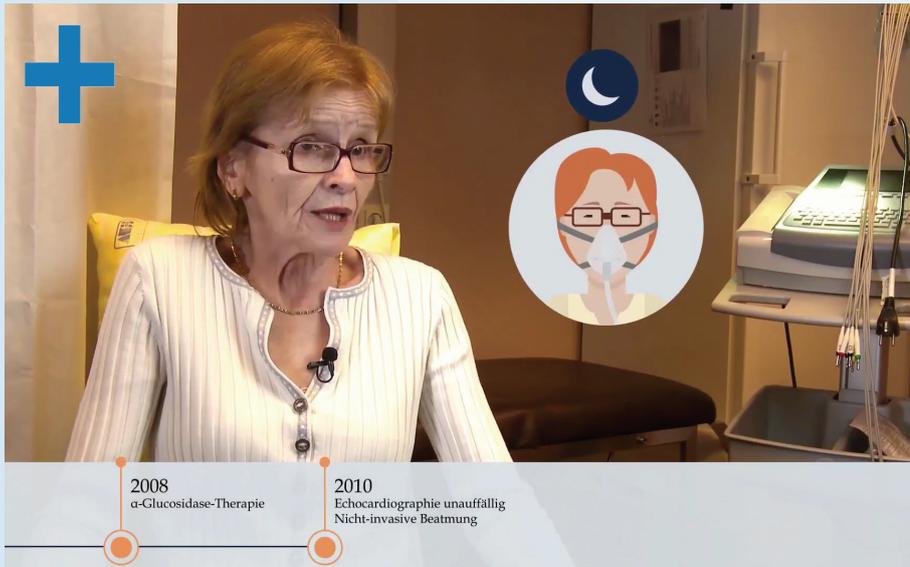
Vastus Intermedius

Adduktoren

Vastus Medialis

→ Myositis





Lungenfunktionswerte:

+ 2018 +

Vitalkapazität 57%

Peak inspiratory pressure 5,3 kPa

Peak expiratory pressure 6,5 kPa

+ 2012 +

Vitalkapazität 39%

Peak inspiratory pressure 3,5 kPa

Peak expiratory pressure 5,0 kPa

Diese spezielle Enzyersatztherapie wird nach wie vor in den meisten Fällen im Krankenhaus gegeben, was in erster Linie organisatorische und finanzielle Gründe hat.

Patientin B.: Ich bekomme die Therapie in Stockerau. Dort geht es mir sehr gut. Ich war zuerst auf der Station, dann wurde ich auf die Tagesklinik verlegt. Die Tagesklinik ist um einiges besser. Ich brauche nicht über Nacht zu bleiben, ich kann hingehen und nach fünf Stunden wieder nachhause gehen. Das ist super.

Stulnig: Medizinisch vertrug die Patientin die Infusion immer sehr gut. Ihr Ansprechen kommt den Studiendaten gleich. Das heißt im Wesentlichen, dass sich die Motorik und auch die Lungenfunktion in den ersten sechs Monaten deutlich verbesserten. Es wurde eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht, jedoch nicht komplett. D. h. es wird trotz

Therapie eine leichte Progression der Muskelschwäche und der Reduktion der Atemfunktion eintreten.

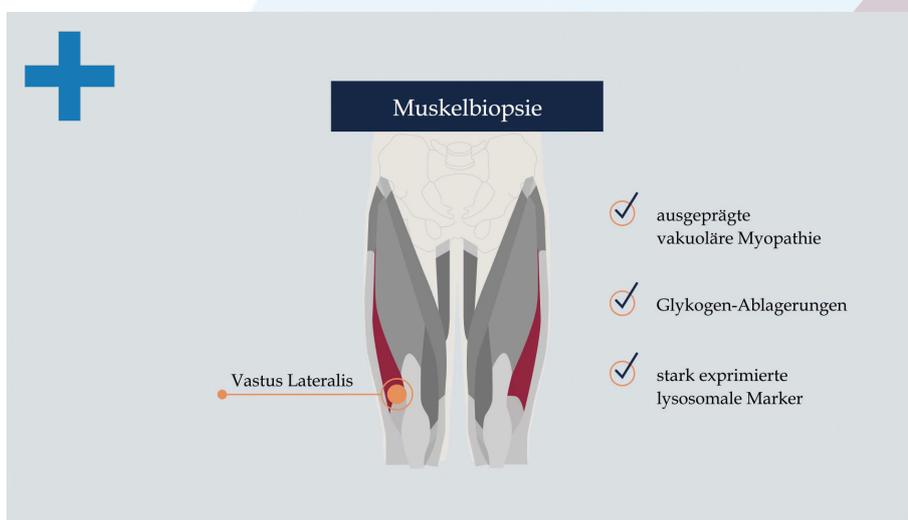
Patientin B.: Im Laufe der letzten zehn Jahre hat sich vieles verändert. 2010 brauchte ich bereits eine nicht-invasive Beatmung in der Nacht, die mein Zwerchfell entlastete, weil ich allein nicht mehr atmen konnte.

Stulnig: Patienten mit late-onset Morbus Pompe müssen zu regelmäßigen Kontrollen. Kontrolliert wird, wie der Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist, ob irgendwelche Komplikationen eingetreten sind und ob irgendwelche unterstützenden Therapien notwendig werden. Hierfür kommen die Patienten typischerweise alle sechs bis 12 Monate ins Zentrum, um eine ganze Palette an Untersuchungen durchzuführen. Bei Morbus Pompe steht die Untersuchung der Lungenfunktion im Vordergrund. Es ist besonders wichtig, dass die Patienten immer

wieder eine Polysomnografie machen. Dabei werden während des Schlafes die Blutgase, insbesondere das CO₂, monitiert, um rechtzeitig zu erkennen, ob die Atemfunktion im Liegen über Nacht ausreichend ist.

Patientin B.: Die Therapie passt vom Lebensgefühl her ganz gut. Bis auf das Atmen – das ist schon ein bisschen anstrengend – waren die zehn Jahre Therapie schon in Ordnung.

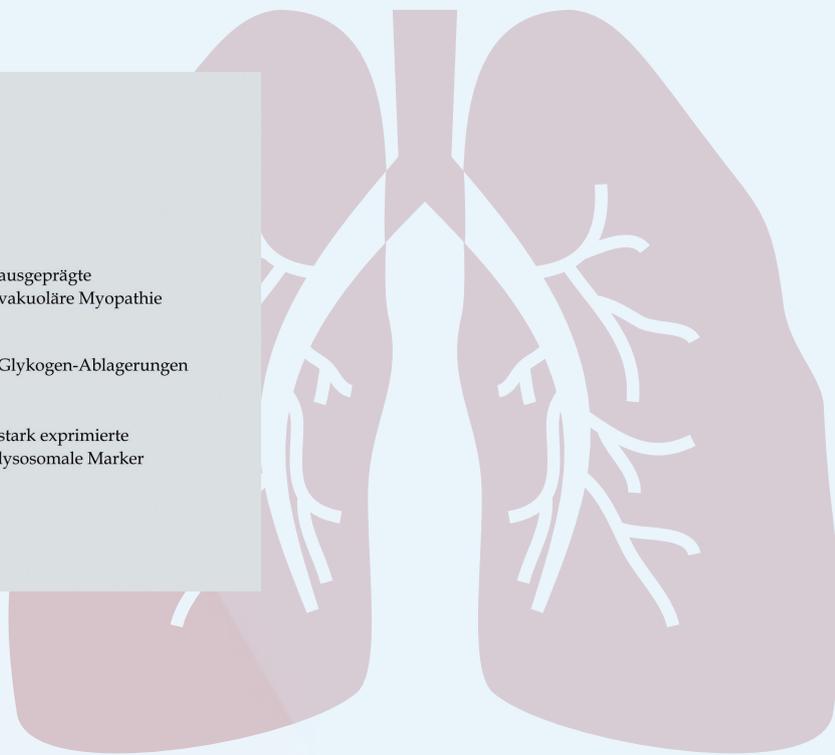
Stulnig: Bezüglich der motorischen Leistungsfähigkeit zeigte sich über die zehn Jahre Enzyersatztherapie ein langsames Fortschreiten der Erkrankung. Laut Studiendaten, die einen Vergleich zu unbehandelten Patienten zeigen, ist klar, dass durch die Therapie eine Verlangsamung erreicht werden kann.



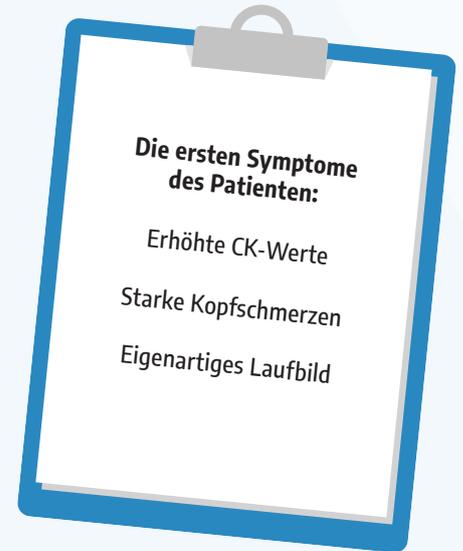
Muskelbiopsie

Vastus Lateralis

- ✓ ausgeprägte vakuoläre Myopathie
- ✓ Glykogen-Ablagerungen
- ✓ stark exprimierte lysosomale Marker



Der Fall Priv.-Doz. Dr. Lagler



Der 16-jährige Patient von Priv.-Doz. Dr. Florian Lagler hat eine late-onset Form des Morbus Pompe. Er wurde 2015 diagnostiziert, weil zunehmend auffiel, dass er körperlich nicht so belastbar ist. Die ersten Symptome hatte er rückblickend aber bereits im Kindergartenalter. Die damals erhöhten CK-Werte und diverse Symptome, wie Migräne, wurden vor der Diagnose immer wieder falsch interpretiert. Seit 2015 erhält er die Enzyersatztherapie.

Priv.-Doz. Dr. Florian Lagler: Der Patient ist ein 16-jähriger Bub mit einem Morbus Pompe. Dabei handelt es sich um eine lysosomale Speicherkrankheit, die in die Gruppe der Glykogenspeichererkrankungen fällt. Es gibt im Kindesalter verschiedene Verlaufsformen. Er hat eine late-onset Form, also eine spätmanifestierende Form. Er wurde vor drei Jahren diagnostiziert, weil zunehmend auffiel, dass er körperlich nicht so sehr ausdauernd und belastbar war. Besonders fiel es beim Sport in der Schule oder auch in der Freizeit auf.

Frau T.: Vor allem wenn er beispielsweise über eine Mauer klettern musste. Er tat sich dabei sehr schwer. Bevor körperliche Symptome auftraten, hatten wir einen Zufallsbefund. Bei einer Blutabnahme zeigte sich, dass die Muskelenzyme – die CK-Werte – erhöht waren. Ein erstes Symptom, das sehr stark auftrat, war ganz massiver Kopfschmerz.

Patient T.: Das erste Symptom, das ich wahrnahm, war massiver Kopfschmerz im Kindergarten- bzw. Volksschulalter. Zu der Zeit erklärte man mir, dass sei, weil ich zu wenig trinke. Das stellte sich dann natürlich als falsch heraus. Ich hatte Schmerzen, weil die

Muskeln, die den Kopf halten, über den Tag so ausgeleiert wurden, dass sie am Ende des Tages den Kopf kaum halten konnten.

Frau T.: Wir waren dann auf der Suche nach Ursachen, wie zum Beispiel einem Gehirntumor. Es war eine beängstigende Zeit. Was uns im Endeffekt dann noch einmal den Schub gab – nachdem wir bei der Kinderärztin, beim Orthopäden, beim Neurologen, bei der Ernährungsberatung waren – war die Bitte des Turnlehrers, ihm Informationen zu geben, worauf er denn achten soll. Er hatte nämlich den Eindruck, dass mein Sohn vielleicht besondere Bedürfnisse hat. Ihm fiel auf, dass er ein eigenartiges Laufbild hatte. Und zwar holte er beim Laufen mit den Schultern Schwung, weil die Muskulatur im Bereich Rumpf, Oberschenkel und Hüfte offensichtlich sehr schwach war. Außerdem ging er sehr laut, weil der Vorfuß auf den Boden knallte. Gepaart mit den extremen Kopfschmerzen war das Laufbild der erneute Anstoß. Wir ließen eine Muskelbiopsie machen, die uns Gewissheit gab.

Lagler: Als der Verdacht auf eine muskuläre Erkrankung bestand, wurden entsprechende Blutwerte bestimmt. Es zeigte sich, dass die Creatin-Kinase, ein Parameter, der stark

erhöht ist wenn Muskelgewebe zugrunde geht, erheblich erhöht war. Auch andere Laborwerte wie der LDH-Wert oder die saure alpha-Glucosidase wurden nachgewiesen. Und zusammen mit dem klinischen Bild der rumpfbetonten und rumpfnahen Extremitäten-Muskulatur war der Morbus Pompe einer der wichtigsten Differentialdiagnosen. Die Diagnose eines Morbus Pompe erfolgte durch die Bestimmung der Enzymaktivität der alpha-Glucosidase und durch die Muskelwerte, die man im Blut feststellen konnte. Im Weiteren wurde eine Durchuntersuchung gemacht, um zu sehen, welche Muskelpartien in welchem Ausmaß betroffen sind und ob es bereits andere Krankheitskomplikationen gibt. Bei der spätmanifestierenden Form des Morbus Pompe ist das Herz nicht so schwer betroffen, wie bei der frühkindlichen Form. Es kann aber durchaus zu Rhythmusstörungen kommen, weswegen man bei Patient T. auch das Herz untersuchte. Zusätzlich führte man eine Lungenfunktion sowie neuropädiatrische Untersuchung mit Belastungs- und Ausdauer-tests durch, um die Muskelfunktion möglichst gut untersuchen zu können. In weiterer Folge wurde die Therapie begonnen. Dabei handelt es sich um eine Infusion, die 14-tägig erfolgte.



Die Therapie wurde zunächst in der Klinik durchgeführt. Wenn man sieht, dass der Patient gut darauf anspricht, kann sie in eine Ordination verlegt werden. Bei Patient T. kam es anfänglich zu Infusionsreaktionen. Der Körper erkannte das Fremdeiweiß und reagierte darauf mit einer leichten Hautrötung und Juckreiz. Mit einer entsprechenden Prämedikation konnte man die Reaktion gut unterdrücken. Jetzt wird die Infusion sehr gut vertragen, sogar so gut, dass sie auch in Heimtherapie, also beim Patienten zu Hause, verabreicht werden kann.

Frau T.: Für uns als Familie ist das Leben mit Morbus Pompe Normalität geworden. Durch die Heimtherapie ist es wirklich möglich Normalität zu haben. Er bekommt alle 14 Tage die Infusion und wir sind in der glücklichen Lage, immer zur gleichen Zeit, von der gleichen geschulten Person betreut zu werden. Dadurch entstand ein massives Vertrauensverhältnis. Im Vergleich zum Jahr davor, als er die Infusion im Spital bekam, ist die Heimtherapie eine massive Erleichterung.

Patient T.: Ich ignoriere die Krankheit eigentlich und mache kein großes Ding daraus. Ich bekomme bloß jeden zweiten Freitag nach der Schule – zum Glück zu Hause – eine Infusion verabreicht. Ansonsten merke ich die Krankheit kaum. Natürlich bin ich bei den sportlichen Aktivitäten nicht ganz auf dem gleichen Stand, wie meine Freunde. Aber es kommt ja auch auf den Freund an, denn manche Freunde sind sportlich, manche nicht so.

Lagler: Wenn die Therapie läuft, ist es besonders wichtig, den Verlauf sehr genau zu untersuchen. Patient T. hat eine etwas längere Anreise, sodass wir ihn einmal im Jahr stationär aufnehmen und dann sehr gründlich untersuchen. Die Lungenfunktion sowie die Skelettmuskulatur wird anhand verschiedener Funktionstests untersucht. Zudem werden Bluttests und natürlich auch eine gründliche Anamnese durchgeführt, die feststellen sollen, wie ihn die Erkrankung in seinem täglichen Leben beeinträchtigt und wie wir idealerweise helfen können, so dass sie ihn so wenig wie möglich beeinträchtigt.

Bei Patient T. ist es so, dass er seinen Alltag sehr gut bewältigen kann. Er ist ein guter Schüler und auch sportlich aktiv.

Patient T.: Ich bemerke durch die Therapie eine Verbesserung. Meine Kopfschmerzen waren zum Beispiel bereits nach der zweiten Infusion völlig weg. Wenn ich mal welche habe, dann wirklich nur wegen dem Wetter, ansonsten gar nicht mehr. Und ich nahm auch viel mehr zu, schoss in die Höhe und habe generell mehr Energie und Kraft als vorher.

Frau T.: Mein Sohn war, wenn er in Rückenlage lag, nicht fähig seinen Kopf vom Boden wegzuheben. Ich rede da noch von keinem Sit-up, sondern einfach nur vom Kopfheben. Durch die Infusionen wurde dieses Kopfheben schlagartig besser und jetzt macht er stolz Sit-ups.

Lagler: Der Nachweis des Therapieerfolgs ist aber nur ein Aspekt. Es geht auch darum, Krankheitskomplikationen frühzeitig zu erkennen. Zum Beispiel tritt bei Morbus Pompe-Patienten im weiteren Verlauf oftmals ein Verschlucken (Aspiration) auf. Im Weiteren kann es zu einer Einschränkung der Lungenfunktion kommen, es können Herzrhythmusstörungen auftreten oder sich eine zunehmende Muskelschwäche bemerkbar machen. Bei Patient T. ist der Verlauf sehr positiv. Die Muskelkraft und auch die Ausdauer haben unter Therapie stark zugenommen und es geht ihm insgesamt besser. Vor allem die Migräneattacken treten praktisch nicht mehr auf.

Patient T.: Mir geht es viel besser als vorher. Ich kann bei jeder Aktivität mitmachen und fast immer mithalten.

Vorteile der Heimtherapie:

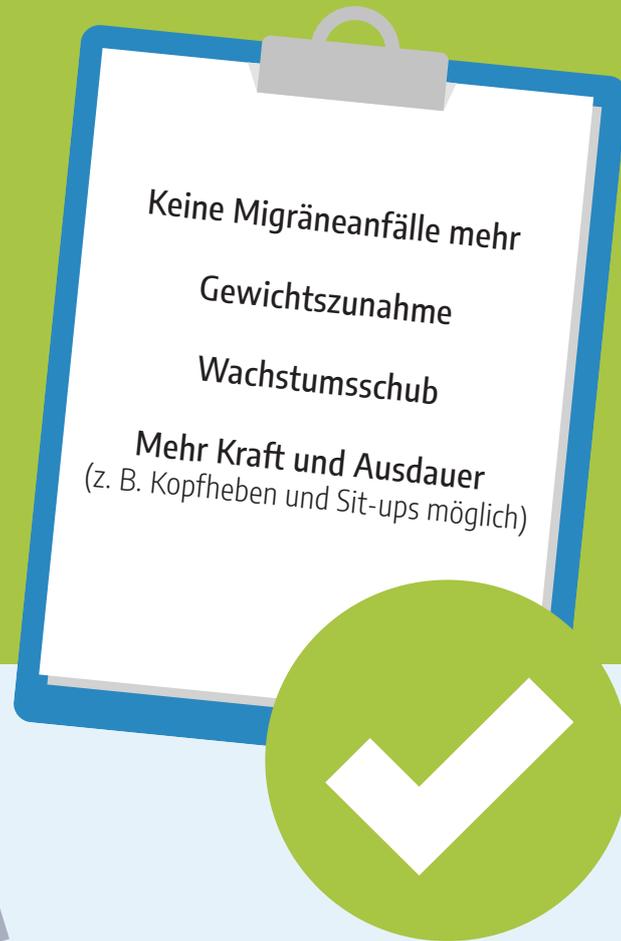
+ Infusionsgabe zu Hause +
Flexible Zeitgestaltung während der Infusion

+ Betreuung von derselben Person +
Schaffen eines Vertrauensverhältnisses

+ Therapie am Freitagnachmittag +
Arbeit und Schule kann nachgegangen werden



Therapieerfolg beim Patienten T.:



Frühzeitiges Erkennen von Komplikationen



Aspiration

Einschränkung der
Lungenfunktion

Herzrhythmusstörungen

Zunehmende
Muskelschwäche

Der Fall Dr. Brunner-Krainz



Bei der 10-jährigen Patientin von Dr. Michaela Brunner-Krainz zeigte sich im Alter von fünf Monaten eine Kardiomyopathie, während eines Thorax-Röntgens.

Schon ab dem ersten Lebensjahr wurden weitere Merkmale, wie ein Hydrocephalus, die Entwicklung eines Gibbus und eines großen Bauches bemerkt, die den Verdacht auf Morbus Hurler-Scheie verhärteten. Nach der Diagnose kam es zur Anwendung einer Stammzelltransplantation und einer Enzymersatztherapie.

Dr. Michaela Brunner-Krainz: Ich will Ihnen eine 10-jährige Patientin mit Morbus Hurler-Scheie (MPS I) präsentieren. Das Mädchen wurde völlig normal geboren: normale Geburtsmaße, gesunde Eltern, völlig unauffällige Verwandtenanamnese, erstes Kind. Im fünften Lebensmonat hatte das Kind in den Wintermonaten eine Bronchitis. Aufgrund dieser Bronchitis erhielt das Kind ein Thorax-Röntgen. In diesem Thorax-Röntgen fiel ein viel zu großes Herz auf. Daraufhin wurde das Mädchen an die kardiologische Abteilung zugewiesen. Dort war man sehr erstaunt, dass das Herz ein solches Ausmaß einer Kardiomyopathie zeigte. Man begann deshalb eine medikamentöse Therapie. Die Kardiomyopathie war allerdings nur mit einer Vierfachtherapie in den Griff zu bekommen. Danach ging es der Patientin soweit gut. Das Mädchen entwickelte sich bis zum ersten Lebensjahr gut weiter. Dann fiel auf, dass der Kopfumfang immer mehr zunahm – eine Makrocephalie. Das führte wiederum zur Vorstellung in der Klinik. In der Klinik erkannte man, dass es sich um eine Hydrocephalus handelt, also eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im Gehirn.

Man entschied sich für die Therapie der Wahl: einen Ventrikulo-peritonealen Shunt (VP-Shunt). Die OP verlief ohne Komplikationen. Wiederum wurde das Mädchen nach Hause entlassen. Circa ein, zwei Monate später fiel den Eltern auf, dass das Kind einen kleinen Rückenbuckel entwickelte, einen sogenannten Gibbus, und einen großen Bauch, der immer mehr an Umfang zunahm und sich vorwölbte. Weiters fiel eine kleine Nabelhernie auf. Diese Merkmale führten beim behandelnden Kinderarzt dazu, dass er an Mukopolysaccharidosen dachte. Mit dieser Zuweisung wurde das Kind zu uns in die Stoffwechselambulanz vermittelt. Dort konnten wir die Verdachtsdiagnose „Mukopolysaccharidose“ bestätigen. Biochemisch war das Enzym alpha-Iduronidase deutlich unter dem Normbereich. Und auch genetisch hat sich der Verdacht bestätigt. Die Therapie für die Erkrankung ist in diesem jungen Alter und mit dieser deutlichen Symptomatik eine Stammzelltransplantation (HSCT). Seit 2003 ist auch eine Enzymersatztherapie (EET) zugelassen. Derzeit besteht noch immer die Frage, ob die Enzymersatztherapie vor einer Stammzelltransplantation gegeben werden

sollte oder nicht. Wir jedenfalls behandelten das Mädchen vom 18. bis zum 20. Lebensmonat mit der Enzymersatztherapie. Im 20. Lebensmonat erfolgte die Stammzelltransplantation (allogene HSCT), die völlig komplikationslos verlief und ohne größere Infektionen oder Engraftment-Probleme.

Weitere körperliche Veränderungen der Patientin nach HSCT und EET:

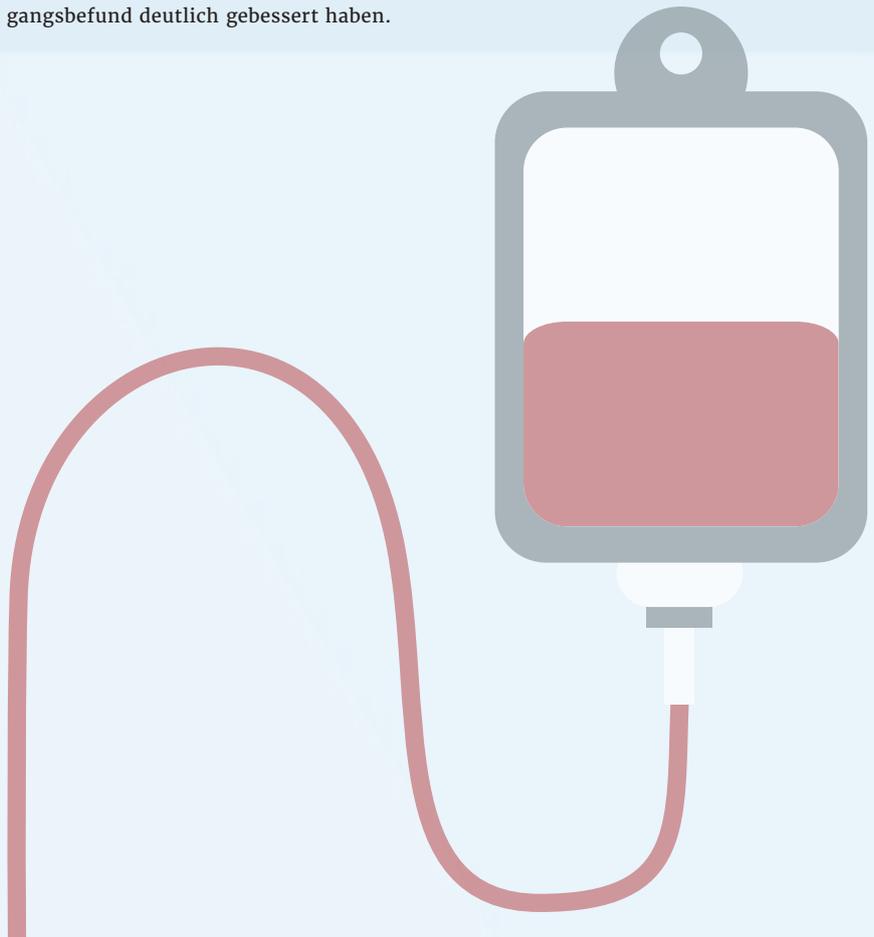
- + Zunehmender Gibbus +
- + X-Beine +
- + Streckdefizit der Finger +
- + Lange Gliedmaßen +
- + Mittelohrentzündungen +
und -ergüsse
- + Makrocephalie +

▽
 + Alpha-Iduronidase-Wert der Patientin +
 1,13 nmol/h/mg
 + Normbereich +
 28,8-94,8 nmol/h/mg



Das Mädchen bekam die Enzyersatztherapie noch einige Monate post-transplant. Dann wurde sie beendet. Seither ist das Mädchen ohne Dauertherapie. Die Patientin wird jedoch regelmäßig kontrolliert. Das heißt, wir messen einmal im Jahr das Enzym, welches immer im Normbereich ist. Die Stammzelltransplantation war sehr erfolgreich. Auch jetzt noch, circa sieben Jahre danach. Das Mädchen entwickelt sich prächtig. Was jetzt aber bei zunehmendem Längenwachstum auffällt ist, dass der Gibbus zunimmt sowie auch knöcherne Veränderungen auftreten – die Patientin hat X-Beine und ihre Finger haben teilweise ein Streckdefizit. Das sieht man immer deutlicher, wiewohl die Gesichtszüge und die Gesichtsveränderungen sich zum Ausgangsbefund deutlich gebessert haben.

Minimal auffällig sind die Gesichtszüge allerdings schon noch. Das Mädchen ist jetzt sehr stabil, leidet aber häufig in den Winter- oder Herbstmonaten an Mittelohrentzündungen, zum Teil auch an längeren Mittelohrergüssen, die wiederum eine Intervention notwendig machen, wie das Implantieren von Paukenröhrchen. Ansonsten befindet sie sich in regelmäßiger orthopädischer Kontrolle, da der Gibbus therapiert gehört. Derzeit geschieht dies konservativ, indem man versucht, mit einem Korsett den Gibbus nicht ausgeprägt wachsen zu lassen. Die langen Beine und langen Arme sind auch durch die Verkrümmung der Wirbelsäule, also durch den Gibbus, gut zu erklären. Optisch hat man den Eindruck, dass sie etwas makrocephal ist.



Testfragen

Frage 1

Welches Enzym ist beim Morbus Pompe mutiert? (1 Antwort richtig)

- Amylo-1,6-Glucosidase
- Glycogenphosphorylase
- 6-Phosphofruktokinase
- Die saure 1,4- α -Glucosidase (saure Maltase)
- Laktat-Dehydrogenase

Frage 2

Welche ist die effizienteste Therapie bei der Glykogenose II? (1 Antwort richtig)

- Rekombinante Enzyersatztherapie
- L-Carnitin
- Bezafibrat
- Vitamin C
- Fasten

Frage 3

Typisch für den late-onset Morbus Pompe ist/sind ... (1 Antwort richtig)

- ... eine geringe Punktezahl im Minimental Test.
- ... eine muskuläre Schwäche vom Gliedergürteltyp mit langsamer Progression, leicht bis mäßig erhöhter CK und beginnender respiratorischer Insuffizienz.
- ... ein erhöhtes Schlaganfallrisiko.
- ... Depressionen.
- ... das Fehlen jeglicher enzymatischer Restaktivität.

Frage 4

Was ist bezüglich der Pathogenese des Morbus Pompe NICHT richtig? (1 Antwort richtig)

- Morbus Pompe ist eine Glykogenspeicherkrankheit.
- Bei Morbus Pompe akkumuliert Glykogen in den Lysosomen der Muskulatur.
- Morbus Pompe beruht auf einem genetisch bedingten Mangel an saurer alpha-Glucosidase.
- Morbus Pompe beruht auf einer Veränderung des GAA-Gens und wird autosomal dominant vererbt.
- Morbus Pompe kann in jedem Lebensalter klinisch manifest werden.

Frage 5

Was könnten klinische Hinweise auf das Vorliegen eines late-onset Morbus Pompe darstellen? (3 Antworten richtig)

- Erhöhte CK-Werte im Serum
- Schwäche der proximalen Skelettmuskulatur (z.B. beim Treppensteigen)
- Schwäche der Augenmuskulatur
- Schwäche der Atemmuskulatur mit verminderten in- und expiratorischen Maximaldrücken
- Darmträgheit (Obstipation/Ileus)

Frage 6

Welche Schritte führen zur Diagnose des Morbus Pompe? (3 Antworten richtig)

- Bestimmung der sauren alpha-Glucosidase Aktivität im Blut oder über Trockenbluttests (z.B. über frei verfügbare Screeningtests)
- Schädel-MR
- Muskelbiopsie
- Koloskopie mit Biopsie
- Molekulargenetik des GAA-Gens

Frage 7

Die ersten Symptome der spätmanifestierenden Form des Morbus Pompe (late-onset Pompe Disease) werden häufig über Jahre hinweg nicht richtig interpretiert. Welcher der folgenden gehört nicht zu den typischen Frühzeichen des spätmanifestierenden M. Pompe? (1 Antwort richtig)

- Trendelenburg'sches Zeichen (auffälliges Bewegungsmuster)
- Eingeschränkte Belastbarkeit v.a. bei Sport und anstrengenden Tätigkeiten
- Cephalgie (Kopfschmerzen)
- Scapulae alatae (abstehende Schulterblätter)
- Kardiomyopathie (Herzmuskelhypertrophie)

Frage 8

Zufällig beobachtete Laborauffälligkeiten können diagnostisch wegweisend sein, wenn sie richtig interpretiert werden. Welcher der folgenden Befunde weist nicht auf einen möglichen Morbus Pompe hin? (1 Antwort richtig)

- Erhöhte Creatin-Kinase (600 U/l)
- Erhöhte Lactat-Dehydrogenase (400 U/l)
- Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (100 U/l)
- Erhöhte Alanin-Aminotransferase (100 U/l)
- Erhöhter Blutzucker (nüchtern 200 mg/dl)

Frage 9

Woran ist bei einem Säugling mit vorbestehender hypertropher Kardiomyopathie und neu beobachtetem, zunehmendem Makrocephalus zu denken? (1 Antwort richtig)

- Familiärer Makrocephalus
- Hirnfehlbildung
- Beginnender Hydrocephalus - MPS
- Meningitis
- Verschlechterung der CMP

Frage 10

Wenn ein 15 Monate altes Kind X-Beine und einen diskreten Gibbus zeigt, sollte woran gedacht werden? (1 Antwort richtig)

- Familiäre Auffälligkeit
- Haltungsanomalie/-schwäche
- Alte Verletzung
- Knochenerkrankung
- Wirbelkörperfehlbildung - MPS

E-Learning

National und international approbierte E-Learnings für alle medizinischen Berufsgruppen!

Innovative Weiterbildungen mit praxisnahen Fachfilmen, Vorträgen und Patientenfällen.



Die mehrsprachige und europaweit anerkannte CME-Approbation bildet das Pendant zu den DFP-Punkten: EACCME (European Accreditation Council for Continuing Medical Education).

CME-Approbation



medQZ

1.000 Fragen - 30 Fachgebiete!

Testen Sie Ihr Wissen mit medQZ - die interdisziplinäre Gaming-App von vielgesundheit.at: Alleine oder im Team!



iOS



Android

Registrieren unter



Der digitale Gesundheitscampus

- Knapp 200 E-Learning-Fortbildungen für ÄrztInnen, ApothekerInnen, Pflegepersonal und ArztassistentInnen.
- Auf dem neuesten Stand der Gesundheitsbranche dank News und Events im Fachmagazin.
- Wissens-Update durch medizinische Fachreportagen von Experten für Experten.

Behandlungsmöglichkeit bei Morbus Pompe und MPS I

4 kurze Videos mit Patientenfällen



DFP- Case Study
Mit freundlicher Unterstützung von:
SANOFI



vielgesundheit.at

www.vielgesundheit.at/fortbildungen/dfp/morbus-pompe-mps

2

DFP-Punkte

