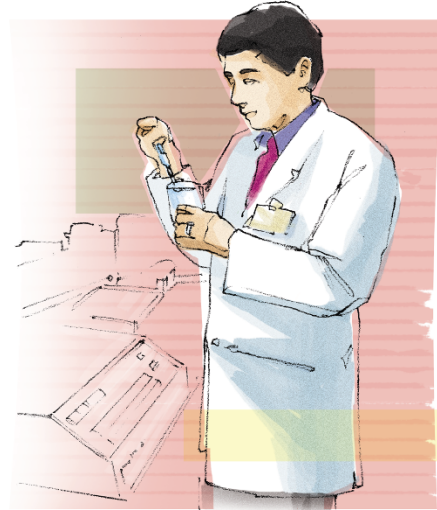




## MEDIZINISCHER FORTSCHRITT BEI MORBUS POMPE

Im Jahr 1932 beschrieb der niederländische Pathologe J.C. Pompe ein 7 Monate altes Baby, das ein stark vergrößertes Herz hatte und kurz nach der Einlieferung in ein Krankenhaus verstarb. Das war die erste Erwähnung der Krankheit, die später den Namen Morbus Pompe bekam (mehr zum Leben von Dr. Pompe siehe Anhang 1). Dreißig Jahre später fand ein belgischer Wissenschaftler heraus, dass bei Pompe-Patienten ein Enzym, genannt **saure alpha-Glukosidase** oder **saure Maltase**, fehlt. Dieses Enzym kommt normalerweise in einer Zellorganelle vor, dem so genannten **Lysosom**.



Wie alle Enzyme hat auch die saure alpha-Glukosidase eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen. Sie dient dazu, Glykogen abzubauen. Das ist eine Zuckerform, die in unseren Muskelzellen gespeichert und dann wieder herausgelöst wird, wenn der Körper Energie benötigt. Ohne dieses Enzym wird zu viel Glykogen in den Muskelzellen angereichert, was zu einer Schwächung der Muskeln im ganzen Körper führt. Nachdem der Zusammenhang zwischen der sauren alpha-Glukosidase und Morbus Pompe erkannt worden war, haben Forscher auf der ganzen Welt nach einer Methode gesucht, das fehlende Enzym zu ersetzen. Auch wenn es bis heute noch keine Heilung für Morbus Pompe gibt, steht eine Enzymersatztherapie (EET) zur Verfügung, die den Patienten mit dem fehlenden Enzym (alpha-Glukosidase) versorgt. Das Ersatzenzym unterstützt den Körper bei der Aufspaltung von Glykogen und stoppt die übermäßige Anreicherung in den Zellen.

Die EET ist eine Behandlung, die ein bei Pompe-Patienten fehlendes oder nur unzureichend vorhandenes Enzym ersetzen soll. Die Behandlung mit EET kann Morbus Pompe nicht heilen, d. h. der Gendefekt als eigentliche Ursache der Erkrankung kann dadurch nicht behoben werden.

### **F: Was ist die Enzymersatztherapie? Wie kann sie Pompe-Patienten helfen?**

**A:** Pompe-Patienten fehlt ein lysosomales Enzym namens saure alpha-Glukosidase (GAA) vollkommen oder teilweise. Bei der Enzymersatztherapie (EET) wird das fehlende oder unzureichend vorhandene GAA-Enzym ersetzt. Die Enzymersatztherapie ist ein Behandlungsansatz, der auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher Typ 1 und Morbus Fabry verfolgt wird.

## MEDIZINISCHER FORTSCHRITT BEI MORBUS POMPE

EET wird mit Hilfe der rekombinanten Gentechnologie hergestellt. Bei diesem Verfahren verändern Wissenschaftler die genetischen Eigenschaften eines Organismus zur Produktion menschlicher Proteine, also auch von Enzymen. Dieses Verfahren besteht aus drei Phasen:

### **Phase 1 – Kultivierung von Zellen zur Herstellung menschlicher Enzyme:**

Die Herstellung der EET beginnt mit dem Einsetzen des menschlichen Gens für das Enzym saure alpha-Glukosidase (GAA; das Enzym, das Pompe-Patienten fehlt) in eine Zelllinie.

Sobald das Gen in die Zellen eingesetzt ist, beginnen sie mit der Produktion des menschlichen GAA-Enzyms. Dazu werden die Zellen unter besonderen Bedingungen in großen Behältern – so genannten Bioreaktoren – kultiviert. Täglich wird dem Bioreaktor Flüssigkeit entnommen, und die von den Zellen produzierten Enzyme werden zur anschließenden Reinigung gesammelt.

### **Phase 2 – Enzymreinigung:**

EET muss sehr hohe Anforderungen im Hinblick auf Reinheit und Sicherheit erfüllen. Das Enzym wird mit Hilfe eines Verfahrens namens Säulenchromatographie gereinigt. Die Chromatographie ist ein Verfahren, bei dem die Bestandteile einer Mischung getrennt und isoliert werden, um unerwünschte Substanzen zu entfernen. Indem es zahlreiche Chromatographiesäulen durchströmt, wird das Enzym immer reiner.

### **Phase 3 – Abfüllung und Finishing:**

Nach der Reinigung wird das Enzym in sterile Glasgefäße gefüllt, die dann für ca. 48 Stunden in einen Gefriertrockner kommen. In dem Gefriertrockner verdunstet das Wasser aus dem Enzym und es bleibt eine kuchenartige, trockene Substanz übrig. In dieser Form ist das Enzym stabiler. Während des Herstellungsprozesses werden mehrere Tests durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Behandlung den höchsten Standards entspricht. Vor der Freigabe für den Patienten wird jedes Gefäß noch einmal überprüft.

Die Herstellung der EET ist ein komplexes Verfahren, das mehrere Monate dauert und erst nach vielen Jahren der Entwicklung und Erprobung möglich war.

Die EET wird **intravenös** verabreicht (also direkt in den Blutkreislauf verabreicht), so dass es die Muskulatur erreicht und das Glykogen aufspalten kann, das die Schädigungen verursacht, wenn es sich in den Zellen anreichert. Auch wenn die EET keine Heilung für Morbus Pompe darstellt, kann sie doch das Fortschreiten der Muskelschwäche verlangsamen und die Muskelfunktion verbessern. Die EET ist eine

## MEDIZINISCHER FORTSCHRITT BEI MORBUS POMPE

Langzeitbehandlung, die in regelmäßigen Abständen erfolgen muss. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht oder Alter des Patienten.

Es gibt eine Reihe von Behandlungen der nächsten Generation, die derzeit untersucht werden. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt mit Informationen von Pompe Connections und auf der IPA-Website oder wenden Sie sich an Ihre nationalen Patientenorganisationen.

### **F: Wie sieht der Prozess der Entwicklung neuer Behandlungen aus?**

**A:** Der Prozess der Entwicklung, Testung und Beantragung der Zulassung für neue Behandlungen beinhaltet viele wichtige Schritte und dauert ca. 10 Jahre von der präklinischen Entwicklung bis zur Arzneimittelzulassung. Im Folgenden werden die Phasen der Medikamentenentwicklung in den USA allgemein beschrieben.

#### **Präklinische Tests:**

Präklinische Tests werden durchgeführt, um die Sicherheit einer in der Erprobung befindlichen Behandlung vor der Verabreichung am Menschen zu bewerten und das Potenzial des Medikaments, eine Erkrankung zu beeinflussen, zu beurteilen. In diesem Stadium testen Wissenschaftler die Behandlung in einem Labor und in Tierversuchen, um Daten zur Sicherheit zu sammeln und die biologische Wirksamkeit gegen die Zielerkrankung zu bewerten.

#### **Klinische Studien:**

Klinische Studien sind Forschungsstudien, bei denen untersucht wird, wie gut neue medizinische Ansätze beim Menschen wirken. Jede Studie beantwortet wissenschaftliche Fragestellungen, um bessere Möglichkeiten zur Verhinderung, Entdeckung, Diagnose und Behandlung einer Erkrankung zu finden. Klinische Studien können auch dazu dienen, eine neue Behandlung mit einer bereits verfügbaren zu vergleichen.

Für jede klinische Studie gibt es ein Protokoll oder Aktionsplan. Der Plan beschreibt, was in der Studie geschieht, wie sie durchgeführt wird und warum jeder Teil der Studie notwendig ist. Für jede Studie gibt es eigene Regeln hinsichtlich der Teilnahme. Manche Studien brauchen Freiwillige mit einer bestimmten Erkrankung, manche brauchen gesunde Teilnehmer und wieder andere nur Männer oder nur Frauen.

In den USA muss ein unabhängiges Gremium aus Medizinern, Statistikern und Mitgliedern der Gemeinschaft das Protokoll genehmigen und überwachen. Sie vergewissern sich, dass die Risiken gering sind und den potenziellen Nutzen wert sind.

## MEDIZINISCHER FORTSCHRITT BEI MORBUS POMPE

Klinische Studien laufen in vier Phasen ab:

### Klinische Studie der Phase I

In Phase I wird die neue biomedizinische Intervention erstmals bei einer kleinen Gruppe von Menschen (ca. 20–80) getestet. Zweck der Phase-I-Studien ist die Bewertung der Sicherheit beim Menschen bei verschiedenen Dosierungen und die Prüfung auf Nebenwirkungen.<sup>2</sup>

### Klinische Studie der Phase II

In Phase II wird die Intervention erstmals bei einer größeren Gruppe von Menschen (mehrere hundert) getestet. Zweck der Phase-II-Studien ist die Bewertung der Wirksamkeit und die weitere Bewertung ihrer Sicherheit.<sup>2</sup>

### Klinische Studie der Phase III

Phase-III-Studien werden durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Intervention in großen Gruppen von Studienteilnehmern (von mehreren hundert bis mehreren tausend) zu untersuchen, indem die Intervention mit anderen Standard- oder experimentellen Interventionen (oder mit nicht-interventioneller Standardversorgung) verglichen wird. In Phase-III-Studien werden auch Nebenwirkungen überwacht und Informationen gesammelt, die eine sichere Anwendung der Intervention ermöglichen.<sup>2</sup>

### Klinische Studie der Phase IV

Phase-IV-Studien werden durchgeführt, nachdem eine Intervention auf den Markt gebracht wurde. Diese Studien sollen die Wirksamkeit der zugelassenen Intervention in der Allgemeinbevölkerung überwachen und Informationen über Nebenwirkungen sammeln, die mit einer ausgedehnten Anwendung über längere Zeiträume verbunden sind.<sup>2</sup>

Ist das Medikament einmal auf dem Markt, können weitere Studien durchgeführt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit während der routinemäßigen Verabreichung zu bewerten oder die Behandlung bei neuen Segmenten der Patientenpopulation zu beurteilen.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Klinische Studien verstehen: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

<sup>2</sup> <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

## MEDIZINISCHER FORTSCHRITT BEI MORBUS POMPE

### **F: Was sind Risiko und Nutzen bei einer Teilnahme an einer klinischen Studie?**

**A:** Bei seltenen Krankheiten wie Morbus Pompe kann die Teilnahme an einer klinischen Studie den Zugang zu experimentellen Behandlungen bedeuten, die das Leben verbessern, retten oder verlängern können. Expanded Access Programs (erweiterte Zugangsprogramme) bieten Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die normalerweise nicht an einer klinischen Studie teilnehmen können, die Chance, eine Behandlung zu bekommen. Randomisierte Studien, die eine größere Patientenzahl einschließen und die teilnehmenden Patienten verschiedenen Gruppen zuordnen, um die Ergebnisse vergleichen zu können, könnte für Patienten mit schwächer ausgeprägten Symptomen die Chance bedeuten, zu einem frühen Zeitpunkt, bevor die Muskelfunktion zu sehr beeinträchtigt ist, mit der Behandlung zu beginnen. Da während einer Studie die Gesundheit sehr gut überwacht wird, bietet eine Studienteilnahme auch die Chance von Pompe-Experten medizinisch betreut zu werden.

Bevor Sie über eine Studienteilnahme entscheiden, müssen Risiko und Nutzen gegeneinander abgewogen werden. Lesen Sie das Studienprotokoll und sprechen Sie mit Ihrem Arzt (oder dem Arzt Ihres Kindes) um abzuklären, ob Sie die Chance haben, an der Studie teilnehmen zu können, und wie lange es dauern könnte, bis Sie mit einer Behandlung beginnen können. Denken Sie darüber nach, wie sich eine Studienteilnahme auf Ihre Gesundheit, Ihre Familie, Ihre Arbeit und alles, was für Sie sonst noch von Bedeutung ist, auswirken könnte. Fragen Sie auf jeden Fall nach, welche Form von Unterstützung Sie bekommen könnten, wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden. Fragen Sie auch, ob Ihre Reisekosten für die Fahrt zum und vom Prüfzentrum erstattet werden können.

**F: Wie kann ich mehr über klinische Studien erfahren, die in meiner Region stattfinden? Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Weitere Informationen“ und in der Broschüre „Gentherapie“ von Pompe Connections.**

*Diese Broschüre hat zum Ziel, allgemeine Informationen zum Thema zur Verfügung zu stellen. Die Veröffentlichung ist ein Service der International Pompe Association, und es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die International Pompe Association keinesfalls medizinische oder andere professionelle Dienstleistungen erbringt. Die Medizin ist eine Wissenschaft, die ständigen Veränderungen unterworfen ist. Bedingt durch Fehler und Änderungen in der Behandlung kann keine Gewähr für die vollständige Exaktheit einer solch komplexen Materie übernommen werden. Es ist unabdingbar, diese Informationen von anderen Quellen, insbesondere dem behandelnden Arzt, bestätigen zu lassen.*