

# Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des M Gaucher

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition und Historie

Der M. Gaucher ist eine lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine genetisch bedingte Störung im Abbau der Lipidsubstanz Glukozerebrosid verursacht wird.

Die erste Beschreibung dieser Lipidspeicherkrankheit geht auf Philippe Charles Ernest Gaucher zurück, der in seiner Dissertation eine Patientin mit einem Milztumor beschrieb, der nicht durch eine Leukämie bedingt war<sup>37</sup>. Der Begriff „Gaucher-Krankheit“ taucht zum ersten Mal in einer Veröffentlichung von N.E. Brill auf<sup>16</sup>. Die Zusammensetzung des Speichermaterials wurde dann rund 30 Jahre später von Aghion aufgedeckt, der belegen konnte, dass es sich vorwiegend um Glukozerebrosid handelt<sup>4</sup>. Der Nachweis des Defektes der Glukozerebrosidase gelang Brady und Mitarbeitern 1965<sup>15</sup>. 1981 wurde das Gen, welches das Enzym kodiert, auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (1q21 - q 31) lokalisiert<sup>38</sup>.

Eng benachbart zum funktionellen Gen ist ein zu 95% homologes Pseudogen lokalisiert, das transkribiert, nicht aber translatiert wird. Zahlreiche Mutationen bei Gaucher-Patienten resultieren aus einer nicht-homologen Rekombination zwischen Gen und Pseudogen<sup>53</sup>.

Eine dem klassischen M. Gaucher biochemisch und auch klinisch ähnliche Erkrankung resultiert in seltenen Fällen aus der Funktionsstörung des Aktivatorgens (Pro-Saposin C), welches für die biochemische Aktivierung der Glukozerebrosidase erforderlich ist<sup>23</sup>.

Das Enzym  $\beta$ -Glukozerebrosidase wurde 1977 aus menschlicher Plazenta isoliert. Für die effektive Aufnahme des gereinigten Enzyms in Makrophagen ist eine biochemische Modifikation (Freilegung von Zuckerresten [Mannose]) erforderlich. Nach Abspaltung von Kohlenhydrat-Seitenketten wird das Enzym in die Speicherzellen (Makrophagen) aufgenommen und führt dort zum Abbau der Glukozerebroside<sup>36</sup>. Der initiale Nachweis der klinischen Wirksamkeit gelang im Rahmen einer klinischen Studie mit zwölf Patienten<sup>10</sup>. Damit konnte zum ersten Mal eine lysosomale Speicherkrankheit durch eine Enzymersatztherapie spezifisch behandelt werden. Später wurde das aus Plazenta gewonnene Enzym Alglucerase durch das gentechnisch hergestellte (rekombinante) Enzym, Imiglucerase, ersetzt. Die Enzymersatztherapie ist heute die Standardtherapie für die nicht-neuronopathische und die chronisch neuronopathische Verlaufsform des M. Gaucher.

Ein anderer therapeutischer Ansatz zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten geht von der Überlegung aus, die Synthese der Speichersubstanz durch Inhibitoren zu hemmen (Substratreduktion): Über eine klinische Studie mit dem oral zu verabreichenden Enzym-Inhibitor N-Butyl-Deoxynojirimycin (Miglustat) berichteten zum ersten Mal Cox und Mitarbeiter<sup>27</sup>. Miglustat wurde 2002 von der Europäischen Zulassungsbehörde zur Behandlung der

leichten bis mittelschweren Form des M. Gaucher Typ 1 bei Erwachsenen, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht in Frage kommt, zugelassen

Bereits seit langem war bekannt, dass bei Gaucher-Patienten als Folge der chronischen Aktivierung der Makrophagen einige Serumenzyme (z.B. saure Phosphatase) eine erhöhte Aktivität aufweisen und daher als biochemische Marker dienen können. Aerts, Hollak und Mitarbeiter entdeckten 1994, dass das Enzym Chitotriosidase, dessen physiologische Funktion bisher nicht bekannt ist, bei Patienten mit M. Gaucher bis auf das Tausendfache der Norm erhöht ist und so einen sehr sensitiven Marker darstellt<sup>52</sup>. Die Chitotriosidase-Konzentration korreliert mit der Gesamtmenge des gespeicherten Glukozerebrosids und dient heute als empfindlicher Verlaufsparemeter für die individuelle Dosisanpassung der Enzymersatz-Therapie im Verlauf der Langzeithherapie.

## **1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Der M. Gaucher ist eine hereditäre Sphingolipidose, die durch den genetischen Defekt eines lysosomalen Enzyms, der  $\beta$ -Glukozerebrosidase, verursacht wird. Es wurden daneben weltweit bisher nur zwei Familien beschrieben, bei denen die Ursache der Speicherung ein Aktivatordefekt (Saposin-C-Mangel) ist<sup>23</sup>.

Die Glukozerebrosidase ist an der Degradation komplexer Glykosphingolipide beteiligt, welche wesentliche Bestandteile von Zellmembranen sind. Ist dieser hydrolytische Abbau gestört, kann das Substrat der Glukozerebrosidase, Glukozerebrosid, nicht in Glukose und Zeramid gespalten werden, sondern wird überwiegend von Makrophagen gespeichert, die eine zentrale Rolle im Abbau von Blutzellen spielen. Die charakteristischen, mit Glukozerebrosid beladenen Makrophagen werden auch Gaucherzellen genannt<sup>14</sup>.

Gaucher-Zellen lassen sich meist in Milz, Leber und Knochenmark sowie gelegentlich in der Lunge nachweisen. Diese Organe stellen damit auch die klinischen Prädilektionsstellen des M. Gaucher dar.

Allerdings kann die massive Infiltration durch Gaucher-Zellen die vielfältigen Ausprägungen der Erkrankung oft nicht allein erklären. Die Ergebnisse mehrerer Untersuchungen legen nahe, dass die Speicherung auch zu einer Aktivierung von Makrophagen führt, wodurch die Freisetzung diverser Zytokine induziert wird<sup>68, 5, 8</sup>.

Auch im Tiermodell wird eine inflammatorische Infiltration mehrerer Organsysteme, eine B-Zellstimulation und eine Expression von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  beobachtet<sup>70</sup>. Diese Beobachtungen könnten das vermehrte Auftreten von Autoantikörpern, Gammopathien sowie multiplen Myelomen und B-Zell-Lymphomen bei Gaucher-Patienten erklären<sup>66, 93</sup>.

Möglicherweise ist über die Freisetzung von Zytokinen durch Speicherzellen im Knochenmark auch ein Großteil der Veränderungen in den langen Röhrenknochen beim M. Gaucher zu erklären. Allerdings kann dies zur Zeit noch nicht abschließend geklärt werden, da kein geeignetes Tiermodell zur Verfügung steht<sup>51</sup>.

Die neurologische Beteiligung bei M. Gaucher ist pathogenetisch bisher nur ungenügend geklärt.

Bei den neuronopathischen Verlaufsformen des M. Gaucher findet sich im Gegensatz zu andern Lipidosen kaum eine Ablagerung von Speichermaterial im zentralen Nervensystem<sup>96</sup>; nur selten wird eine intraneuronale Ablagerung der Glukosylzeramide beschrieben<sup>30</sup>. Am ehesten gelingt der Nachweis von Gaucher-Zellen in den perivaskulären Virchow-Robinschen Räumen des Kortex und der tiefen weißen Substanz<sup>25,3</sup>. Im zentralen Nervensystem der akut-neuronopathischen Gaucher-Maus sind die Glukozerebroside diffus in den Mikrogliazellen abgelagert<sup>107</sup>. Vereinzelt lassen sich Anti-Sulfatid-Antikörper detektieren, denen eine Bedeutung für das Auftreten von Neuropathien bei M. Gaucher eingeräumt wird<sup>67</sup>.

Neuronale Zelluntergänge und Neuronophagie sind dominierend in den Basalganglien, in Mittelhirn, der Pons, Medulla und Hypothalamus<sup>26</sup>; im Zerebellum lassen sich meist erheblich vakuolisierte Purkinjezellen und eine diffuse Astrozytose nachweisen<sup>108</sup>. Bei akut neuronopathischen Formen des M. Gaucher wird eine gewisse Korrelation zwischen der mengenmäßig sehr geringen zerebralen Glukozerebrosid-Ablagerung und den neuropathologischen Veränderungen beschrieben<sup>59</sup>. Vereinzelt wird eine auffällig starke Proliferation GFAP-positiver Astrozyten in der Nähe speichernder Zellen gefunden<sup>20</sup>. Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigen in den Neuronen Einschlusskörperchen teils nach Art der Glukosylzeramid-typischen „twisted tubules“.

Insgesamt fehlt aber eine klare Beziehung zwischen der Einlagerung von Glukozerebrosiden und den Neuronenuntergängen. Eine Hypothese zur Pathogenese des neurodegenerativen Prozesses geht davon aus, dass die mit dem Defekt der  $\beta$ - Glukozerebrosidase zusammenhängende Anwesenheit von zytotoxischem Glukosylsphingosin möglicherweise die intraneuronale Zytokinsynthese induziert, wodurch Lymphozyten und Makrophagen aktiviert werden und sekundär zur Phagozytose der Neurone beitragen. Die Zugabe von Glukozerebrosiden zu kultivierten Makrophagen verursacht eine massive Produktion von IL-1 innerhalb dieser Zellen (Gery et al, 1981), ein Effekt, der allerdings für Neurone noch nicht gezeigt werden konnte.

### 1.3 Klinik und Klassifikation

Die bisherige Klassifikation des M. Gaucher umfasste drei Typen<sup>9</sup>, die sich hinsichtlich des Zeitpunktes der Erstmanifestation, der Mitbeteiligung des ZNS und der Lebenserwartung unterschieden. Diese Einteilung wird nun zunehmend verlassen, da viele klinische Verläufe intermediären Formen entsprechen und damit nicht eindeutig einem Typ zuzuordnen sind. Heute teilt man den M. Gaucher in eine nicht-neuronopathische Verlaufsform (ehemals Typ 1)<sup>101</sup> sowie eine neuronopathische Verlaufsform ein, die akut (ehemals Typ 2) oder chronisch (ehemals Typ 3) auftreten kann.

Klinische Einteilung der Verlaufsformen des M. Gaucher			
	nicht-neuronopathisch	neuronopathisch	
		akut	chronisch
Inzidenz	~ 1:40.000 bis 1:60.000 (~ 1:1.000 bei Ashkenazi-Juden)	< 1:100.000	< 1:50.000 bis zu < 1:100.000
Ethnische Gruppe	panethnisch, u.a. gehäuft bei Ashkenazi-Juden	panethnisch	panethnisch
Alter bei Ausbruch der Krankheit	jedes Alter	Säuglingsalter	Kindheit
ZNS-Symptomatik	---	+++	+ bis +++ (progressiv)
Hepatosplenomegalie	+ bis +++	++	+ bis +++
Hämatologische Symptomatik	+ bis +++	+++	+ bis +++
Ossäre Symptomatik	- bis +++	-	++ bis +++

#### 1.3.1 Nicht-neuronopathische Verlaufsform des M. Gaucher

Der nicht-neuronopathische M. Gaucher hat einen chronischen Verlauf, der durch Hepatosplenomegalie, hämatologische Veränderungen, Knochenbefall und das Fehlen von neurologischen Symptomen gekennzeichnet ist.

Die Symptome lassen sich aus der Infiltration verschiedener Organe mit den typischen Speicherzellen ableiten. Krankheitsbeginn und Ausprägung der klinischen Zeichen variieren beträchtlich. Bereits im frühen Kindesalter kann sich eine Splenomegalie einstellen, die zum Hypersplenismus mit Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie führt. Die Skelettbeteiligung kann sich in Form von radiologisch erkennbaren Auflockerungsherden in den Phalangen, Kieferknochen und Wirbelkörpern manifestieren. Die "Erlenmeyerkolben-Auftreibung" an den distalen Femurenden ist bei ca. 80% der Gaucher Patienten zu finden, hat jedoch keinen prognostischen Wert. Durch vaskuläre Störungen, besonders im Bereich des Femurkopfes, kann es im jungen Erwachsenenalter zu akuten oder chronisch-progredienten Ischämien mit konsekutiver Ausbildung einer Hüftkopfnekrose

kommen. Destruktion und Kompression der Wirbelkörper verursachen meist erhebliche Schmerzen. Bei frühem Krankheitsbeginn sind die Kinder minderwüchsig und auch dystroph.

Eine gelbliche Verfärbung der Haut und braune Pigmentierungen der Bindehaut, so genannte "Pingueculae", werden bei der adulten Form des M. Gaucher oft beschrieben. Trotz einer ausgeprägten Hepatomegalie kommt es nur selten zur Funktionsstörung der Leber oder portaler Hypertension. Husten und rezidivierende Pneumonien sind Zeichen einer Lungenbeteiligung, die sich radiologisch durch diffuse, fleckige Infiltrate nachweisen lässt. Die Lipidspeicherung in den Nieren hat meistens keine klinischen Symptome zur Folge. Bei Gaucher-Patienten besteht eine Disposition zur Entwicklung maligner Tumoren, z.B. M. Hodgkin oder Myelomen<sup>93</sup>. Eine weitere Komplikation, die bei älteren Erwachsenen beobachtet wird, ist die pulmonale Hypertension, deren Genese noch unbekannt ist. Einen der Risikofaktoren für eine pulmonale Hypertension stellt eine vorangegangene Splenektomie dar<sup>69</sup>. Führende hämatologische Befunde bei Gaucher-Patienten sind Anämie und Thrombozytopenie, während die Retikulozyten meist vermehrt sind. Oft werden Veränderungen des Gerinnungsstatus beobachtet. Als Ausdruck der gesteigerten Makrophagenaktivität kommt es zu sekundären biochemischen Veränderungen wie einer Erhöhung der sauren Phosphatase und des Angiotensin-Converting-Enzymes sowie der Chitotriosidase.

### **1.3.2 Neuronopathische Verlaufsformen des M. Gaucher**

Die akut neuronopathische Verlaufsform des M. Gaucher ist charakterisiert durch schwere neurologische Komplikationen, die in der Regel innerhalb der ersten zwei Lebensjahre zum Tode führen, während der chronisch neuronopathische Typ durch leichtere neurologische Symptome und eine geringere Progredienz gekennzeichnet ist. Der chronisch-neuronopathische Typ geht in der Regel auch mit einer ausgeprägten Hepatosplenomegalie und oft schwerem Knochenbefall einher.

Bei der akut-neuronopathischen Verlaufsform des M. Gaucher ist der Krankheitsbeginn im zweiten bis dritten Lebensmonat anzusetzen: Es treten Fütterungsschwierigkeiten mit Gedeihstörungen und gehäufte Infekte der Atemwege auf. Das Abdomen ist durch die ausgeprägte Hepatosplenomegalie deutlich vorgewölbt. Im zweiten Lebenshalbjahr treten dann die zentralnervösen Symptome mit Spastik ganz in den Vordergrund: Es kommt zu Dysphagie, Stridor und Augenmuskellähmungen. Krampfanfälle sind eher seltener. Der zerebrale Abbauprozess schreitet rasch fort und das Finalstadium ist durch schwerste Kachexie, Gelenkkontrakturen und therapieresistente Infektionen charakterisiert. Der Tod tritt meist im zweiten bis dritten Lebensjahr ein. In Einzelfällen wurde eine neonatale Manifestation beobachtet, die mit dem Leben nicht vereinbar ist<sup>94</sup>. Wie bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten wurde auch beim M. Gaucher eine kongenitale Form beschrieben, die sich als schwerer Hydrops fetalis manifestiert<sup>98</sup>.

Die chronisch-neuronopathische Form unterscheidet sich von der akuten Form durch einen späteren Krankheitsbeginn und einen langsameren Verlauf. Die große Variabilität der klinischen Bilder lässt auf eine beträchtliche Heterogenität innerhalb dieser Krankheitsgruppe schließen. Im zweiten bis dritten Lebensjahr - in ca.30% der Fälle aber auch erst in der späten ersten Lebensdekade - werden die Betroffenen klinisch symptomatisch durch unklare Fieberschübe und eine vermehrte

Blutungsneigung, die Leber- und Milzvergrößerung verursacht abdominelle Beschwerden. Die Infiltration des Knochenmarkes bedingt eine Panzytopenie, die durch den Hypersplenismus noch verstärkt wird. Die zerebrale Beteiligung äußert sich oft in einer Störung der Augenmotilität in Form einer horizontalen supranukleären Blickparese (Blickapraxie) <sup>45</sup>. Weitere Symptome sind eine meist leichte mentale Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten, Choreoathetosen und Krampfanfällen. Die chronisch-neuronopathische Form des M. Gaucher wurde vorwiegend bei Familien aus Nordschweden beobachtet (Norrbottnischer Typ). Ein prognostisch ungünstiges Symptom stellen Myoklonien dar, die in eine Enzephalopathie münden können <sup>35</sup>.

In letzter Zeit wurden vereinzelt erwachsene Gaucher-Patienten mit einer Parkinson-Symptomatik beschrieben, die durch einen frühen Beginn und eine weitgehende Resistenz der Symptome gegen klassische Parkinson-Therapeutika gekennzeichnet ist. Es wird vermutet, dass der M. Gaucher nicht direkt an der Pathogenese beteiligt ist, sondern nur zu einer erhöhten Empfänglichkeit für eine Parkinson-Symptomatik führt <sup>99</sup>.

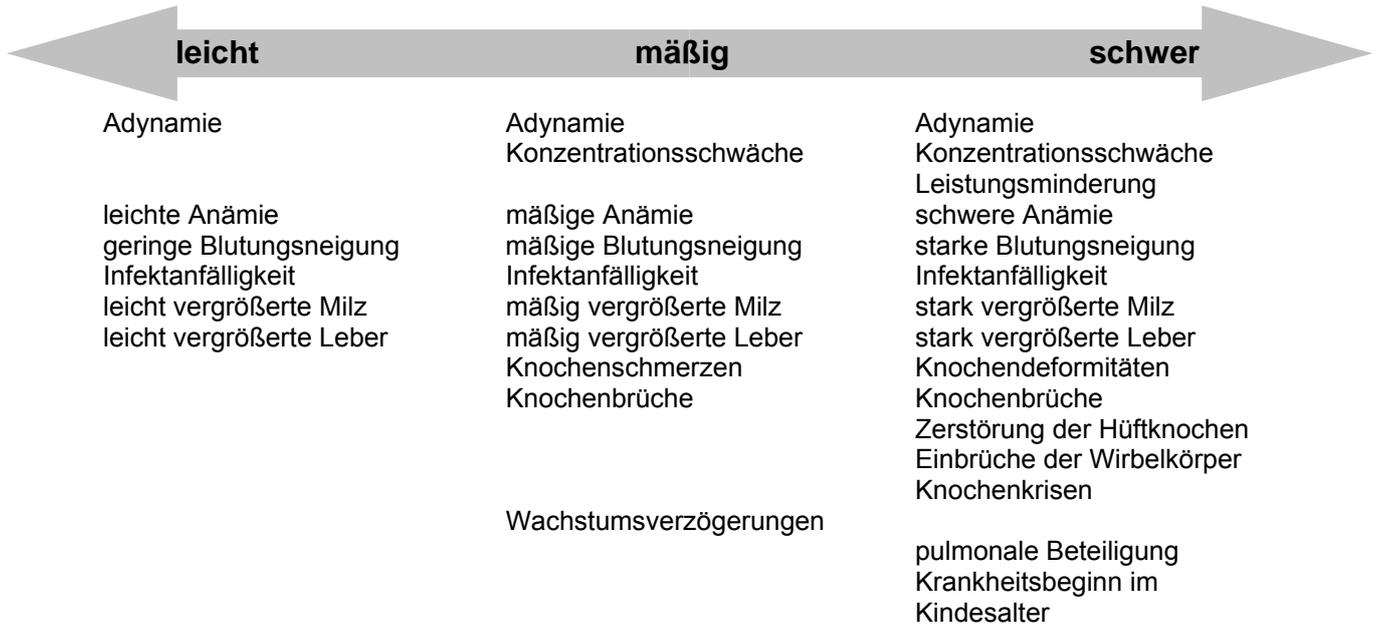
### 1.3.3 Schweregradeinteilung

Bis heute gibt es keine allgemein anerkannte klinische Klassifikation des Schweregrades der Gaucher-Krankheit. Das von Zimran et al. vorgeschlagene Punktesystem (Severity Score Index) wird von einigen Autoren benutzt, andere hingegen lehnen diese Schweregradeinteilung als kompliziert und nicht relevant für die Praxis ab, insbesondere da die Einteilung die besonders bedeutsamen Knochenmanifestationen nur eingeschränkt berücksichtigt.

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist bei M. Gaucher nur relativ gering ausgeprägt. Man beobachtet bei der N370S-Mutation fast nie eine neurologische Symptomatik und bei der homozygoten N370S-Mutation liegt oft eine besonders leichte Verlaufsform vor <sup>92</sup>. Die L444P-Mutation hingegen kommt bei den neuronopathischen Verlaufsformen besonders häufig vor, während man hier keine N370S-Mutation findet <sup>92</sup>. Die genetische Häufung der chronisch neuronopathischen Verlaufsform des M. Gaucher in Teilen Norrbottens ist durch ein häufiges Vorkommen der L444P-Mutation gekennzeichnet.

Bei fast allen Gaucher-Patienten finden sich außer den Blutbildveränderungen erhöhte Werte für Chitotriosidase, nicht tartrat-hemmbarer saurer Phosphatase, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), Lysozym und Serumferritin. Diese Marker sind in der Regel bei schweren Formen deutlicher erhöht als bei leichten und können auch zur Verlaufskontrolle der Therapie genutzt werden. Die Messung der Chitotriosidase spiegelt besonders gut die Gesamtmenge der im Körper gespeicherten Glukozerebroside wider <sup>48</sup>. Im Einzelfall erlauben aber weder diese Marker noch der Genotyp eine sichere Aussage zum klinischen Schweregrad bzw. zur Prognose.

## Krankheitsspektrum des nicht-neuronopathischen M. Gaucher



### 1.4 Verlauf / Prognose

Unbehandelt nimmt die Erkrankung bei nahezu allen Patienten einen chronisch progredienten Verlauf. Je früher die Gaucher-Krankheit klinisch manifest wird, desto schwerer ist die Ausprägung und desto rascher progredient der Verlauf. Vor diesem Hintergrund müssen daher insbesondere Kinder oder Jugendliche frühzeitig therapiert werden. Es gibt allerdings auch einzelne Patienten, bei denen die Krankheit erst im hohen Alter mit sehr leichter Krankheitsausprägung erkannt wird.

Gaucher-Patienten sind vor allem durch Blutungskomplikationen und Milzrupturen gefährdet. In der Vergangenheit waren deshalb viele Todesfälle auf die Splenektomie und Milzrupturen zurückzuführen. Das gehäufte Auftreten von Tumoren, vor allem Plasmozytome<sup>73</sup> und Lymphome<sup>79</sup>, ist für die Gaucher-Population in Israel retrospektiv nachgewiesen<sup>93</sup>. In Westeuropa sind mehrere Fälle beschrieben<sup>64</sup>. Die Lebensqualität von Patienten mit chronisch neuronopathischer Verlaufsform des M. Gaucher ist besonders durch die demenzielle Entwicklung und die Knochen- und Gelenkveränderungen eingeschränkt. Nach Frakturen und Femurkopfnekrosen sind manche Patienten auf den Rollstuhl angewiesen. In der Kindheit stehen oft Wachstumsstörungen oder Knochenkrisen im Vordergrund.

Die Prognose bei der akuten neuronopathischen Form des M. Gaucher ist innerhalb der ersten ein bis zwei Lebensjahre infaust.

Es ist sinnvoll, den Krankheitsverlauf aller Gaucher-Patienten in das Internationale Gaucher-Register einzufügen, das in der Zukunft eine bessere Aussage insbesondere zum Langzeitverlauf der Patienten erlauben wird. Bisher sind schon rund 3000 Gaucher-Patienten aus mehr als 45 Ländern im Register erfasst. In Deutschland werden die Patienten über die großen Gaucher-Zentren registriert.

## 2 Diagnostik

### 2.1 Allgemeine Symptome

Typische Erstmanifestation bei **erwachsenen** Gaucher-Patienten ist die Symptomkombination aus allgemeiner Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit und Knochenbeschwerden.

Die Adynamie muss aufgrund der jahrelangen Adaptation gezielt anamnestisch differenziert werden (Zahl und Länge der Ruhepausen, Einschränkung von beruflichen, familiären und sozialen Aktivitäten, Ausmaß der Freizeitaktivitäten etc). Das Schwächegefühl ist nicht allein durch die Anämie erklärbar. Der unbehandelte M. Gaucher gleicht einer chronischen Entzündung mit erhöhtem Grundumsatz, der auf einer Aktivierung der lipidbeladenen Makrophagen (Gaucher-Zellen) mit Bildung bestimmter Zytokine beruht <sup>48</sup>.

Der Knochenbefall ist beim M. Gaucher ein großes Problem und die Lebensqualität der Patienten mit nicht-neuronopathischer Verlaufsform des M. Gaucher wird maßgeblich durch die Knochen- und Gelenkveränderungen beeinträchtigt <sup>76, 62, 38</sup>. Die Knochenbeschwerden umfassen ein Spektrum von meist tief im Schaftbereich lokalisierten dumpfen Knochenschmerzen der unteren Extremitäten, Gelenkschmerzen und Knochenkrisen (fieberhafte Knochenbeschwerden mit schwerem Krankheitsgefühl) bis hin zum Auftreten von pathologischen Frakturen. Knochenschmerzen gehören zu den am häufigsten spontan geäußerten Beschwerden. Die Ermittlung des Analgetikabedarfs dient der weiteren Objektivierung.

Folgende Symptome werden ebenfalls angetroffen:

- Oberbauchbeschwerden (Druck-, Völlegefühl, Schmerzen beim Bücken)
- Gedeihstörungen bei Kindern
- Blutungsneigung (Zahnfleischbluten, Epistaxis, Hypermenorrhagien, Metrorrhagien)
- Infektneigung (mit häufigen Krankschreibungen)
- Belastungsdyspnoe
- Okuläre Störungen (Visusminderung, Schielen, Fremdkörpergefühl)
- Häufige Zahnbehandlungen
- Hautveränderungen

Im Gegensatz zu Erwachsenen stehen bei **Kindern** gelegentlich Oberbauchbeschwerden im Vordergrund des klinischen Beschwerdebildes. Knochenschmerzen und Gedeihstörungen werden ebenfalls beobachtet.

### 2.2 Anamnese und diagnostisches Vorgehen

Die Anamnese muss gezielt Manifestationen der Gaucher-Krankheit in den betroffenen Organsystemen (Viszera, Blut, Skelett) erfragen. Ca. 25 bis 30 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung bereits splenektomiert <sup>22, 60, 106</sup>. Lymphome treten bei Gaucher-Patienten gehäuft auf <sup>93</sup>. Oftmals haben

Behandlungen des Skelettsystems stattgefunden, z. B. wegen eines M. Perthes oder anderer aseptischer Knochennekrosen.

Bei Kindern ist es erforderlich, die mentale und statomotorische Entwicklung zu differenzieren sowie neurologische bzw. neuro-ophthalmologische Auffälligkeiten wie Schieloperationen oder das Auftreten von Krampfanfällen zu erfragen.

Die Familienanamnese umfasst vor dem Hintergrund der deutlich höheren Inzidenz der Erkrankung in der Ashkenazi- und türkischen Bevölkerung die Frage nach der ethnischen Herkunft, gleichartigen Symptomen bei Geschwistern sowie frühzeitigen Todesfällen in der Eltern- und Großelterngeneration (bei Kosanguinität). Die Erstellung eines Stammbaums ist obligat.

Es sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchungen
  - Blutbild (inkl. Differenzialblutbild, Retikulozyten, Howell-Jolly-Körper)
  - Klinische Chemie, speziell
    - Chitotriosidase
    - Ferritin
    - Saure nicht-tartrathemmable Phosphatase
    - Angiotensin-Converting Enzym
    - Elektrophorese, ggf. Immunfixation
  - Gerinnungsdiagnostik
  - Glukozerebrosidase-Bestimmung
  - Kompletsequenzierung des Glukozerebrosidase-Gens (Screening nicht ausreichend !)
- Ultraschalluntersuchung des Abdomens
- Röntgen Achsenskelett und Becken (oder gezielt nach klinischer Indikation)
- Magnetresonanztomografie (MRT) der Wirbelsäule und/oder der Beine, Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- EKG sowie Echokardiografie
- Zusätzliche fachärztliche Untersuchungen (Neurologie, Orthopädie, Ophthalmologie)

### **2.3 Klinische Befunde**

Bei vielen Patienten mit nicht-neuronopathischem Verlauf des M. Gaucher tritt als Folge der Glukozerebrosid-Speicherung schon in der Jugend eine zunächst meist schmerzlose Splenomegalie auf<sup>10, 74, 84, 83</sup>. Die Milz kann später bis zum 20fachen der normalen Größe wachsen, was dann mit Oberbauchbeschwerden und frühem Sättigungsgefühl verbunden sein kann. Milzinfarkte, die sich als abdominelle Schmerzen äußern, kommen gehäuft vor. Zum typischen klinischen Bild gehört auch die Lebervergrößerung, die in der Regel das Anderthalb- bis Zweifache der oberen Norm überschreitet<sup>22</sup>. Nur selten entwickelt sich daraus eine Leberinsuffizienz oder eine Zirrhose.

## 2.4 Labordiagnostik

Bei ausgeprägter Hepatosplenomegalie kann die hämatologische Untersuchung eine Panzytopenie zeigen. Eine Leukozytopenie fehlt oft, häufig findet man aber zunächst eine milde Anämie und eine Thrombozytopenie < 80 000/µl. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung können die Thrombozyten auf Werte von < 20 000/µl abfallen. Eine Blutungsneigung mit Petechien und Hämatomen kann bereits bei leicht erniedrigten Thrombozytenzahlen auftreten, da Störungen der plasmatischen Gerinnung mit Verlängerung der PTT hinzukommen können.

Die klinisch-chemische Labordiagnostik ist von zentraler Bedeutung. Sie erfüllt drei Funktionen und dient dem Ausschluss eines M. Gaucher bzw. der Sicherung der Diagnose sowie der Verlaufskontrolle.

Kliniker und Praktiker stehen oft vor der Frage, ob bei unklarer Hepatosplenomegalie nach Ausschluss hämatologischer, hepatologischer und infektiologischer Ursachen ein M. Gaucher vorliegen könnte. Immerhin handelt es sich hierbei um die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Hinweisend kann die Bestimmung von Ferritin, ACE und/oder saurer Phosphatase sein.

Eine nicht unerhebliche Anzahl von Gaucher-Patienten weist Erhöhungen der Transaminasen und auch der Cholestaseparameter AP/ $\square$ -GT auf, die unter Therapie in der Regel rückläufig sind<sup>77</sup>. Eine Leberzirrhose bei M. Gaucher ist selten<sup>55, 56, 60, 73</sup>, obwohl 80 % aller Gaucher-Patienten eine Hepatomegalie aufweisen<sup>22</sup>.

Der unbehandelte M. Gaucher führt zu einer Erniedrigung des Plasmataurins, einer hepatoprotektiven Aminosäure, die unter Therapie wieder normale Werte erreicht<sup>103</sup>.

Da es beim M. Gaucher zu einer erhöhten Inzidenz hämatologischer Neoplasien und monoklonaler Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS) kommt<sup>63, 28, 65</sup>, sollte bei pathologischem Elektrophoresebefund zusätzlich eine Immunfixation durchgeführt werden.

Eine wichtige laborchemische Bestimmung bei M. Gaucher ist die Messung der Chitotriosidase im Plasma. Dieses Enzym ist bei Patienten mit M. Gaucher in charakteristischer Weise massiv, oft um das 100- bis 1000-fache der Norm erhöht<sup>52, 91</sup> während der Spiegel bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten weniger stark ansteigt<sup>44, 102</sup>. Die Messung der Chitotriosidase dient der Therapieeinstellung und Verlaufskontrolle (s. unten). Rezidive der Erkrankung bei ungenügender Therapie können leicht erkannt werden<sup>105</sup>.

Liegt ein unbehandelter M. Gaucher ohne messbar erhöhte Chitotriosidase vor, so handelt es sich um einen Defekt im Chitotriosidase-Gen. Dies trifft für ca. 5 % der Gaucher-Patienten zu. Die Chitotriosidase sollte nur in dafür spezialisierten Labors bestimmt werden.

## 2.5 Diagnosesicherung

Zur Sicherung der Diagnose des M. Gaucher ist lediglich die Untersuchung von EDTA- oder Heparin-Blut erforderlich. Aus diesem Material erfolgt die direkte Messung der  $\beta$ -Glukozerebrosidase-Aktivität in Leukozyten, bei Leukozytopenie auch aus kultivierten Fibroblasten, die mittels Hautbiopsie gewonnen werden. Die Glukozerebrosidasemessung erlaubt einen sicheren Nachweis von homozygoten Mutationsträgern des Glukozerebrosidase-Gens. Bei typischem klinischen Bild und eindeutig erniedrigter Glukozerebrosidase-Aktivität in Leukozyten ist die Diagnose des M. Gaucher gesichert, sodass histologische Untersuchungen von Knochen, Leber oder Milz zur Sicherung der Diagnose nicht erforderlich sind. Die Messung der Glukozerebrosidase-Aktivität sollte in einem Labor erfolgen, das mit dieser Messung und ihrer Interpretation besondere Erfahrung hat.

Ergänzend zum biochemischen Nachweis des Enzymdefektes kann eine Gen-Analyse erfolgen<sup>32</sup>; unabdingbar für die Diagnose des M. Gaucher ist diese jedoch nicht. Die molekularbiologische Analyse hat inzwischen über 150 verschiedene Mutationen (Deletionen, Missense-, Frameshift- und Splice-Mutationen) aufgedeckt, weswegen ein Screening auf das Vorliegen einer Mutation nicht ausreichend ist

Entsprechend den Regularien der genetischen Gesellschaften ist eine ausführliche genetische Beratung erforderlich.

Die genetische Diagnostik ist während der Schwangerschaft mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie möglich (Pränatalanalytik), wobei eine solche Untersuchung nur in Populationen mit einer hohen Genfrequenz oder in bereits bekanntermaßen betroffenen Familien sinnvoll ist. Für den klinischen Verlauf spielt die Genotypisierung – mit der Ausnahme der L444P Mutation, die streng mit einem neuronopathischen Verlauf assoziiert ist - aufgrund der geringen Genotyp-Phänotyp-Korrelation nur eine untergeordnete Rolle.

Seit Einführung der enzymatischen Messung ist die Knochenmarkbiopsie von untergeordneter Bedeutung. Der Nachweis von Gaucher-Speicherzellen ist kein spezifischer Beleg für das Vorliegen eines M Gaucher, da die typischen großballonierten, im Zytoplasma pergamentpapierartigen Speicherzellen auch bei anderen Erkrankungen (Histiozytose, Thalassämie, granulomatöse Erkrankungen etc.) nachgewiesen werden können<sup>18, 102</sup> oder denen bei anderen Erkrankungen ähnlich sind (Schaumzellen beim Morbus Niemann-Pick Typ A/B oder Typ C).

Ungeachtet der spezifischen, aussagekräftigen Labordiagnostik wird allerdings noch immer bei ca. 60 % aller neu diagnostizierten Gaucher-Patienten die Diagnose anhand einer Knochenmarkbiopsie bzw. eines Splenektomie-Präparats gestellt.

Falls die klinische Symptomatik (chronisch neuronopathische Form) und auch die Laborkonstellation (z.B. erhöhte saure Phosphatase) für das Vorliegen eines M. Gaucher sprechen, die  $\beta$ -Glukozerebrosidase-Aktivität jedoch normal ist, muss auch an das Vorliegen eines Aktivatordefekts (Saposin-C-Mangel) gedacht werden. Diese Diagnose kann nur von einem Speziallabor durch eine Bestimmung in Fibroblasten gesichert werden.

## 2.6 Bildgebende Verfahren

Im Knochen führt die Verdrängung des fettreichen Knochenmarks durch Gaucher-Zellen zu einer Störung der Knochenstruktur, zu einem Verlust der Knochensubstanz und zur Veränderung der Kortikalis, die u.a. mit Knochennekrosen und einer erhöhten Brüchigkeit einhergeht <sup>76, 62</sup>.

Radiologisch zeigen sich Erlenmeyerkolben-ähnliche Verbreiterungen im Metaphysenbereich. Häufige Komplikationen sind Spontanfrakturen der Röhrenknochen und Einbrüche der Wirbelkörper, die bis zum völligen Abbau des Wirbelkörpers und zu Kompressionserscheinungen des Spinalkanals führen können. Osteonekrotische Veränderungen befallen meist den Hüftkopf oder den proximalen Humerus. Gerade im Wachstumsalter kann es zu „Knochenkrisen“ mit den Symptomen einer akuten, hochschmerzhaften Entzündung unter Bevorzugung des distalen Femurs und der proximalen Tibia kommen.

Die bildgebende Diagnostik sollte zunächst konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule, des Beckenskeletts sowie der langen Röhrenknochen (Humerus und Femur) umfassen. Wichtig ist insbesondere eine Beurteilung der Hüftgelenke hinsichtlich einer Hüftkopfdeformierung mit Zeichen der Coxarthrose als Folge einer Hüftkopfnekrose. Eine vollständige Dokumentation des Skelettsystems vom Schädel bis zum Fuß als Primärdiagnostik ist aus strahlenhygienischen Gründen nicht indiziert, zumal viele Gaucher Patienten zahlreiche Verlaufs- und Wiederholungsuntersuchungen im Laufe ihres Lebens erhalten. Eine gezielte Röntgenaufnahme eines speziellen Skelettabschnittes ist bei entsprechenden klinischen Beschwerden oder nach Trauma mit Verdacht auf eine Fraktur jederzeit indiziert.

Die auf konventionellen Skelettaufnahmen fassbaren Befunde der Gaucher Erkrankung sind vielfältig. Sie reichen von einem Normalbefund über eine generalisierte Osteopenie bis hin zu fokalen Osteolysen, Ausdünnung der Kortikalis, Wirbelkörpereinbrüchen bis hin zur Vertebra plana, Frakturen (vor allem am Schenkelhals und am proximalen Humerus) und sekundär arthrotischen Veränderungen der betroffenen Gelenke <sup>76, 62</sup>. Konventionelle Röntgenaufnahmen sind aber generell weder bei Erwachsenen noch bei Kindern für eine adäquate Verlaufsbeurteilung der ossären Veränderungen unter Enzymtherapie geeignet. Die Kernspintomografie (Magnetresonanztomografie MRT) gilt seit langem als das sensitivste diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Knochenmarkveränderungen bei Patienten mit M. Gaucher <sup>76, 62, 85</sup>. Zur Beurteilung des Schweregrades sollten T1-gewichtet Spin-Echo-Sequenzen nativ (ohne Kontrastmittel) in koronarer Schnitfführung im Bereich der Ober- und Unterschenkel durchgeführt werden. Durch die koronare Schnitfführung erhält man ein Optimum an anatomischer Bildinformation im Bereich der unteren Extremitäten <sup>85, 88</sup>.

Durch die Gaucher-Zell Ablagerungen im Knochenmark kommt es bei Erwachsenen zu einer Verdrängung des signalreichen Fettmarkes auf den T1-gewichteten Sequenzen. Die Folge ist eine pathologische Signalabsenkung des Knochenmarkes, die bei initialer Untersuchung differenzialdiagnostisch Ausdruck einer Gaucher-Zell-Ablagerung, eines Knocheninfarktes oder einer Knochenmarkfibrose sein kann <sup>85, 87, 88, 86</sup>. Daher stellt diese Sequenz die Grundlage für die Evaluierung und die Verlaufskontrolle des Knochenbefalls dar. Bei Kindern und Jugendlichen bis zu

einem Alter von ca. 16 Jahren ist eine MRT der unteren Extremitäten durch T1-gewichtete Sequenzen nicht sinnvoll, da aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Rekonversion des roten zu gelbem Knochenmark eine suffiziente Beurteilung der Knochenmarkveränderungen nicht möglich ist.

Routinemäßig sollte bei Patienten unter 12 Jahren eine Röntgenaufnahme der Hüften erfolgen. Bei Patienten über 12 Jahren ist bei Erstdiagnose und zur Verlaufskontrolle unter Therapie zusätzlich eine MRT-Untersuchung der Lendenwirbelsäule erforderlich, um das Ausmaß der Knochenmarks-Infiltration zu bestimmen.

Alle erwachsenen Patienten sollten unbedingt eine MR-Basisuntersuchung der unteren Extremitäten vor Einleitung der Enzyersatztherapie erhalten. Wenn immer möglich, sollte diese MR-Untersuchung unbedingt an einem erfahrenen Zentrum erfolgen, um eine gleich bleibende Qualität der Befundung sowie des Untersuchungsprotokolls zu gewährleisten. Zu den T1-gewichteten Sequenzen sind des Weiteren ödem-(flüssigkeits-)sensitive fett-unterdrückte Sequenzen wie die STIR-Sequenz in koronarer Schnittführung vorzunehmen. Das Untersuchungsprotokoll sollte die Hüftgelenke bis zu den Sprunggelenken beinhalten<sup>85, 88</sup>. Eine semiquantitative Evaluierung der Schwere des Knochenbefalls kann durch ein einfaches Scoring-System erfolgen (Düsseldorfer Gaucher-Score). Hierbei werden die unteren Extremitäten in acht anatomische Regionen unterteilt<sup>62, 87</sup>. Des Weiteren ist die Morphologie der pathologischen Knochenmarksalterationen zu berücksichtigen. Eine homogene Verteilung der pathologischen Signalabsenkungen (Typ A) ist von einer inhomogenen Verteilung (Typ B) zu differenzieren<sup>85, 88</sup>. Extraossäre Gaucher-Zell-Manifestationen<sup>82,80,81,84</sup> und hämatologische Neoplasien<sup>64</sup> wurden beschrieben.

Bei Vorliegen einer Wachstums- oder Gedeihstörung sollte die Bestimmung des Knochenalters nach Greulich-Pyle erfolgen<sup>17</sup>.

Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens liefert neben der Beurteilung der Organomegalie auch Hinweise auf intraabdominelle Pseudotumoren. Für wissenschaftliche Zwecke oder zur Dokumentation kann eine CT- oder MR-gestützte Volumetrie von Leber und Milz hilfreich sein<sup>83</sup>.

## **2.7 Weiterführende Untersuchungen und sonstige Befunde**

Es empfiehlt sich, bei schweren Verlaufsformen des M. Gaucher eine zahnärztliche Untersuchung mit Erstellung eines Orthopantomogramms durchzuführen, da der Unterkieferknochen als langer Röhrenknochen häufig ähnliche Destruktionen wie Femur und Tibia aufweisen kann<sup>34, 46, 19</sup>. Gegebenenfalls muss ein CT des Gesichtsschädels angefertigt werden.

Pulmonale Komplikationen beim M. Gaucher sind selten, können aber zu Störungen der Lungenfunktion und pulmonaler Hypertonie führen, die sich auch unter der Therapie weiter verschlechtern können<sup>29, 40</sup>. Pulsoxymetrie, Röntgen-Untersuchung des Thorax sowie EKG und Echokardiografie gehören daher zur initialen Untersuchungsroutine. Im Bedarfsfalle müssen Stressechokardiografie, Rechtsherzkatheter-Untersuchung und ein hochauflösendes Lungen-CT zur Analyse des Lungenparenchyms erfolgen. Am Augapfel beobachtet man öfter sog. Pingueculae, typische, aber harmlose Veränderungen (s. Abbildung). Nur sehr selten

treten schwerwiegende Glaskörpertrübungen auf, die nach Enzymersatztherapie rückläufig sein können <sup>104</sup>.

Außerdem ist eine Reihe von harmlosen Hautveränderungen beschrieben worden <sup>41</sup>. Sofern sich die Erkrankung bereits in der Kindheit manifestiert, ist oft eine ausgeprägte Wachstumsstörung der Kinder objektivierbar <sup>57</sup>.

Die selteneren neuronopathischen Verlaufsformen des M. Gaucher umfassen folgende Symptome:

- Horizontale supranukleäre Blickparese
- Subkortikale Demenz
- Ataxie
- Spastik
- Extrapiramidal-motorische Störung
- Progressive myoklonische Epilepsie

Zur Diagnosestellung einer neurologischen Mitbeteiligung im Rahmen des M. Gaucher sollte von einem erfahrenen Neurologen oder Neuropädiater eine ausführliche klinische Untersuchung mit Augenbewegungsanalyse zum Ausschluss einer okulomotorischen Apraxie vorgenommen werden. Im Idealfall erfolgt eine Elektrookulografie und zusätzlich die Durchführung eines initialen Schädel-MRT, EEG, AEP (akustisch evozierte Potentiale) sowie eine ausführliche Psychometrie.

## **2.8 Tabellarische Übersicht der Diagnostik nach Verlaufsform (für alle Altersgruppen)**

**Tabelle 1: Diagnostik**

<b>Nicht neuronopathischer Verlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik und Labor (inklusive Blutbild, klinische Chemie inkl. Transaminasen, Nierenfunktion, Blutgasanalyse, Chitotriosidase)</li> <li>• Messung der Glukocerebrosidase in Leukozyten (oder Fibroblasten)</li> <li>• Bestimmung der ursächlichen Mutation im Gen</li> <li>• Sonographie mit Bestimmung von Leber- und Milzgröße</li> <li>• MRT der unteren Extremitäten oder der LWS, bzw. anderer Knochen bei entsprechender Symptomatik</li> <li>• Bei Verdacht, Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie</li> </ul>
<b>Akut neuronopathische Form</b>	<p><u>Zusätzliche Untersuchungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch-neurologische Untersuchung</li> <li>• neuro-ophthalmologische Untersuchung</li> <li>• EEG, ggf. akustisch evozierte Potentiale (AEPs)</li> <li>• MRT</li> <li>• Kognitive Leistungsdiagnostik</li> </ul>
<b>Chronisch neuronopathische Form</b>	<p><u>Zusätzliche Untersuchungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische Untersuchung</li> <li>• Untersuchung der Augenbewegungen zur Verifizierung einer okulomotorischen Apraxie</li> <li>• MRT, EEG, AEP, Neuropsychologische Untersuchung</li> <li>• Kognitive Leistungsdiagnostik</li> </ul>

## 3 Therapie

### 3.1 Therapieziele

Die Ziele der Therapie beim M. Gaucher sind

- Normalisierung der geistigen und körperlichen Entwicklung bei Kindern
- Wiederherstellung von Leistungsfähigkeit und Mobilität
- Verhindern einer Invalidisierung
- Verhinderung von Knochenkomplikationen
- Besserung extraabdomineller Organmanifestationen (z. B. Lunge, Auge)
- Schmerzfreiheit
- Rückgang der Hepatosplenomegalie
- Normalisierung des Blutbilds und Vermeidung von Blutungen

### 3.2 Enzymersatztherapie

#### 3.2.1 Nicht-neuronopathischer Verlauf (vormals Typ 1)

Seit 1991 steht mit der intravenösen Gabe der modifizierten Glukozerebrosidase eine wirksame Therapie des M. Gaucher zur Verfügung. Nach einigen Jahren wurde das zuvor aus menschlicher Plazenta gewonnene Präparat Alglucerase (Ceredase®) durch ein gentechnisch hergestelltes Enzym (Imiglucerase, Cerezyme®) ersetzt. Das rekombinante Enzym ist genauso wirksam und verträglich wie das Plazentaenzym<sup>43</sup> und hat den Vorteil, dass das durch die Plazentaerkrankung theoretisch mögliche Restrisiko einer Infektion entfällt und gleichzeitig weltweit genügend Enzym für alle Gaucher-Patienten zur Verfügung steht. Alglucerase wird heute nicht mehr eingesetzt.

Die meisten Patienten berichten schon nach wenigen Behandlungswochen über eine gesteigerte Leistungsfähigkeit; fast alle Patienten zeigen sechs Monate nach Therapiebeginn deutliche Verbesserungen der hämatologischen Parameter, die sich nach 12 bis 18 Monaten bei der Mehrzahl der Patienten normalisieren. Nach vier bis sechs Monaten wird außerdem bei vielen Patienten eine Reduktion von Leber- und Milzgröße beobachtet. Bei denjenigen Patienten, die mehr als zwei Jahre mit einer ausreichenden Dosis behandelt worden sind, hat die Leber oft wieder ihre normale Größe erreicht<sup>72</sup>. Bei einigen Patienten mit massiver Splenomegalie ist jedoch auch nach jahrelanger Therapie keine komplette Normalisierung des Organvolumens zu erreichen, was möglicherweise auf eine starke Fibrosierung zurückzuführen ist. Bei Kindern ist der Verlauf des M. Gaucher oft mit einer erheblichen Wachstumsstörung vergesellschaftet, die nach einer adäquaten Enzymersatztherapie meist rasch und eindrucksvoll rückläufig ist, sodass die Patienten in der Folge oft einen deutlichen Wachstumsschub erfahren. Das Skelettröntgenbild zeigt bei den meisten Patienten nach 12 bis 18 Monaten weiterhin Gaucher-typische Knochenveränderungen. In der Regel dauert es zwei bis drei Jahre, bis sich dokumentierbare Verbesserungen der Knochenstruktur im MR nachweisen lassen<sup>92</sup>. Ein Beginn der Rekonversion des Fettmarks ist nach etwa einem Jahr zu erwarten<sup>85, 88</sup>.

Nach weitgehendem Abbau der gespeicherten Glukocerebroside und entsprechender Verbesserung der klinischen Komplikationen kann die Enzymdosis bei den meisten Patienten reduziert werden. Erfahrungsgemäß sprechen jüngere Patienten mit mildem Knochenbefall am besten auf die Therapie an. Die schlechteste und langsamste Verbesserung findet man bei starkem Knochenbefall.

### 3.2.2 Akut neuronopathischer Verlauf (vormals Typ 2)

Diese Verlaufsform ist trotz Enzyersatztherapie rasch progredient und letal. Eine Enzyersatztherapie kann allenfalls zur Milderung von Organomegalie und Blutbildveränderungen erwogen werden, sie ändert an den neurologischen Komplikationen und am frühen letalen Ausgang aber nichts<sup>90</sup>. Eine Zulassung der Enzym-Therapie bei Kindern mit akut neuronopathischem Verlauf des M. Gaucher besteht nicht.

### 3.2.3 Chronisch neuronopathischer Verlauf (vormals Typ 3)

Morbidität und Mortalität der Erkrankung sind bei Patienten mit einer chronischen neuronopathischen Verlaufsform des M. Gaucher vor allem durch die hämatologischen, viszeralen und ossären Symptome bestimmt<sup>31</sup>. Eine Enzyersatztherapie mit Imiglucerase führt zu einer gesicherten Besserung dieser extra-neurologischen Komplikationen<sup>31, 101</sup>. Die europäischen Zulassungsbehörden haben aus diesem Grund die Indikationsstellung für Imiglucerase erweitert. Seit 2003 ist die Enzyersatztherapie zur Behandlung der nicht-neurologischen Symptome auch bei der chronisch-neuronopathischen Verlaufsform zugelassen.

Da kontrollierte Studien fehlen, kann die Wirksamkeit der Enzyersatztherapie auf die neurologischen Symptome bisher nicht abschließend beurteilt werden. Kinder mit chronisch-neuronopathischem Krankheitsverlauf sollten deshalb in pädiatrischen Gaucher-Spezialzentren nach wissenschaftlich definiertem Beobachtungsprotokoll kontrolliert und/oder behandelt werden.

### 3.2.4 Dosisfindung

In den ersten klinischen Studien in den USA wurde nach pharmakokinetischen Studien eine Dosierung von 60 E pro kg Körpergewicht pro Woche bzw. alle zwei Wochen verwendet<sup>10</sup>. In einigen nachfolgenden Studien reduzierten andere Gruppen die Dosis auf 15 bis 30 E/kg KG/Monat (als i.v. Infusion über zwei Stunden), wobei die niedrigeren Dosierungen zum Teil in kürzeren Intervallen gegeben wurden<sup>12, 49</sup>; für das letztere Design einer „Low Dose-High Frequency“-Therapie fand sich aber in einer kontrollierten Studie kein Vorteil<sup>111</sup>.

Die Dosis von 60 E/kg KG (alle zwei Wochen i.v.) führt bei allen Patienten zur Besserung der Organomegalie und der Blutbildveränderungen. Die Therapieerfolge konnten in einer neueren Publikation an weit über 1000 Patienten bestätigt werden<sup>106</sup>.

Auch mit einer niedrigen Enzymdosis war bei manchen Patienten eine Verbesserung der hämatologischen Parameter und der Organomegalie zu erreichen, bei vielen Patienten musste jedoch die Dosis schrittweise erhöht werden, um einen messbaren Therapieerfolg zu erreichen. In den meisten Publikationen zur Therapie mit niedrigen

Enzymdosierungen wurden allerdings keine Untersuchungen zur Knochensymptomatik und zu den Knochenkomplikationen durchgeführt. Fallberichte beschreiben, dass es bei einigen Patienten unter einer niedrigen Dosis oder unter der „Low Dose-High Frequency“-Therapie zu Knochenkrisen, -nekrosen und -frakturen gekommen ist, so dass die Dosis dann erhöht werden musste<sup>54</sup>.

Die meisten Untersuchungen mit niedrigen Enzymdosierungen wurden von einer israelischen oder einer holländischen Gruppe (oder beiden Gruppen gemeinsam) publiziert<sup>49, 110</sup>. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den Studien aus Israel überdurchschnittlich viele Patienten mit dem Genotyp N370S, also einem leichten Verlauf eingeschlossen sind<sup>42</sup>, so dass Rückschlüsse auf Populationen mit anderen Genotypen und einem schwereren Verlauf problematisch sind. Zudem existieren zu den Patienten aus den Niederlanden keine Langzeitstudien mit niedrigen Dosierungen.

Höhere Dosierungen (60 E/kg KG alle zwei Wochen intravenös) führen zu einer rascheren Verbesserung der Knochenbefunde als niedrigere Dosierungen (20 IE/kg KG alle zwei Wochen intravenös). Es hat sich deshalb bewährt, die Dosierung an das Ausmaß der Knochenveränderungen anzupassen<sup>74, 85, 88, 86</sup>.

Verlaufsmessungen der Chitotriosidase belegen, dass bei jedem Patienten eine gewisse Mindestmenge an Enzym pro Zeiteinheit gegeben werden muss, um die gespeicherten Glukozerebroside abzubauen. Bei einer zu geringen Dosis muss sehr lange ohne Dosisreduktion behandelt werden, um die Glukocerebroside abzubauen, so dass während dieser Zeit das Risiko für die Entwicklung weiterer Komplikationen fortbesteht. Zudem reichen bei einigen Patienten geringe Dosierungen gar nicht aus, um eine adäquate Verringerung der Speichersubstanz zu erreichen. Es ist deshalb sinnvoller, mit einer mittleren oder hohen Enzymdosis zu beginnen (Initialtherapie), um diese nach klinischer Besserung und Absinken der Chitotriosidase zu reduzieren (Erhaltungstherapie).

Achtzig Prozent aller im Gaucher-Register erfassten Patienten aus den USA haben die Enzymersatztherapie mit einer Dosierung im Bereich zwischen 30 und 60 E/kg KG/2 Wochen begonnen<sup>21, 2</sup>. In den großen deutschen Zentren gelten **bei Erwachsenen** seit mehreren Jahren folgende Empfehlungen, die sich bestätigt haben<sup>74, 76</sup>:

- Eine hohe Dosis (60 E/kg KG/zwei Wochen) erhalten diejenigen Patienten, die sowohl einen schweren Skelettbefall und/oder Skelettkomplikationen als auch massive Hepatosplenomegalie und Panzytopenie aufweisen; auch bei pulmonaler Hypertonie wird eine hohe Dosis empfohlen, da das Enzym möglicherweise etwas weniger wirksam das Lungengewebe erreicht als andere Organe<sup>69</sup>. Auch bei selteneren Komplikationen etwa mit Sehbehinderungen durch Augenbefall sollte mit hohen Dosierungen begonnen werden<sup>104</sup>.
- mittlere Dosierungen (30 bis 40 E/kg KG/zwei Wochen) erhalten Patienten mit deutlicher Hepatosplenomegalie/ Panzytopenie und weniger schwerem Skelettbefall ohne Knochenkomplikationen (Knochenkrisen, pathologische Frakturen, Osteonekrosen).

- eine niedrige Dosis (20 E/kg KG/zwei Wochen) erhalten Patienten, die eine Hepatosplenomegalie mit Zeichen des Hypersplenismus, aber keinen wesentlichen Knochenmark- und Skelettbefall und keine Knochenkomplikationen aufweisen.

Sollte es bei Dosierungen unter 60 E/kg KG (alle zwei Wochen i.v.) nach sechs Monaten nicht zur Besserung der Komplikationen und Beschwerden kommen, sollte die Dosis stufenweise um 20 E bis auf 60 E/kg KG/zwei Wochen erhöht werden. Gleiches gilt, wenn Patienten mit erheblichen Knochenveränderungen unter einer Therapie mit 60 E/kg alle zwei Wochen nicht ausreichend ansprechen; auch hier sollte eine stufenweise Dosiserhöhung für sechs bis zwölf Monate in Erwägung gezogen werden.

Die Manifestation des M. Gaucher **im Kindesalter** ist zumeist mit einem schweren Krankheitsverlauf und vor allem mit Knochenkomplikationen und Wachstumsretardierung vergesellschaftet. Ein früher Beginn der Enzymersatztherapie sowie eine optimale Dosierung verhindern Komplikationen, führen zu einer nahezu unbehinderten, kindlichen Entwicklung und unbeeinträchtigten Lebensqualität<sup>6, 39, 58</sup>.

Bei Kindern beträgt die empfohlene Dosis zur Initialtherapie 60 E/kg KG alle zwei Wochen intravenös. Ist es zu einer Korrektur der beschriebenen Wachstumsretardierung und zum Rückgang der weiteren klinischen Symptomatik gekommen, kann die Dosis trotz Zunahme des Körpergewichts beibehalten werden. In der Erhaltungstherapie kann die Dosis bei Kindern erheblich variieren. Besonderes Augenmerk ist im Verlauf auf Knochensymptome, Wachstumsretardierung und andere Krankheitssymptome zu richten, um gegebenenfalls rechtzeitig eine wieder erforderliche Anpassung der Dosis vornehmen zu können<sup>11, 7</sup>.

Gelegentlich wird im Kindesalter eine frühe Krankheitsmanifestation mit pulmonaler Beteiligung beobachtet. Diese Kinder benötigen zumeist eine unveränderte Dosierung mit 60 E/kg um die systemische Manifestation zu kontrollieren. Das Enzym Imiglucerase sollte als intravenöse Infusion über einen etwa zweistündigen Zeitraum alle 14 Tage verabreicht werden.

Die chronisch-neuronopathische Verlaufsform geht in aller Regel mit einer ausgeprägten Hepatosplenomegalie, schwerem Knochenbefall und häufig auch einer Lungenbeteiligung einher und sollte schon deshalb mit einer Dosis von mindestens 60 E/kg Körpergewicht alle zwei Wochen behandelt werden<sup>101</sup>.

In einer prospektiven 4-Jahres Studie zeigte sich, dass chronisch-neuronopathische Verlaufsformen, die hoch-dosiert behandelt werden (> 60 E/kg) ein besseres klinisches Ergebnis aufweisen als solche, die mit weniger als 60 E/kg therapiert werden (Rolfs et al., in press).

Die „European Working Group of Gaucher Disease“ empfiehlt, Kinder mit chronisch-neuronopathischer Verlaufsform des M. Gaucher mit einer Dosis von 100 bis 120 E/kg Körpergewicht zu behandeln<sup>101</sup>. Im Einzelfall sollte zu Krankheitsbeginn die Wirksamkeit der hohen Dosierung belegt werden.

**Tabelle 2: Behandlungsempfehlungen zur Enzyersatztherapie**

<b>Dosierungsempfehlung</b>	<b>Indikation</b>
<b>Initialtherapie</b>	
100 - 120 E/kg KG alle 2 Wochen i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kleinere Kinder mit chronisch-neuronopathischer Verlaufsform in den Anfangsstadien der Erkrankung (unter Beratung durch Expertenzentren)</li> </ul>
60 - 100 E/kg KG alle 2 Wochen i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene mit chronisch-neuronopathischem Verlauf</li> </ul>
60 E/kg KG alle 2 Wochen i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwerer Skelettbefall sowie massive Hepato-/ Splenomegalie und Panzytopenie</li> <li>• pulmonale Hypertonie oder andere schwere Komplikationen (z.B. Augenbefall mit Sehstörungen)</li> <li>• klinische Manifestation vor dem 10. Lebensjahr</li> </ul>
30-40 E/kg KG alle 2 Wochen i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deutlichere Hepatosplenomegalie/Panzytopenie und weniger schwerer Skelettbefall ohne Knochenkomplikationen</li> </ul>
20 E/kg KG alle 2 Wochen i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatosplenomegalie mit Hypersplenismus ohne wesentlichen Skelettbefall</li> </ul>
<b>Dosisanpassung</b>	
Stufenweise Dosiserhöhung um 20 E/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlende Besserung bei Dosierungen unter 60 IE/kg KG (alle 2 Wochen i.v.) nach 6 Monaten</li> </ul>
Stufenweise Dosisreduktion um 10-20 E/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach 12 Monaten ohne schwere Knochenprobleme und mit deutlicher Besserung von hämatologischen Veränderungen und Hepatosplenomegalie</li> <li>• bei schweren Knochenkomplikationen erst nach 3-4 Jahren oder noch später, wenn eine Besserung in bildgebenden Verfahren weitere Knochenkomplikationen ausschließt</li> </ul>
Bei Kindern: Dosisreduktion im Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indirekt durch Gewichtszunahme, wenn es zur Wachstumsnormalisierung und Besserung der anderen Komplikationen gekommen ist</li> </ul>
<b>Erhaltungstherapie</b>	
15-60 E/kg KG alle 2 Wochen i.v. als Langzeit-Dauertherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhafte Dosis, um die Wiederbeladung mit Glukozerebrosiden zu verhindern</li> </ul>

### 3.2.5 Therapiemonitoring

Ein sorgfältiges Monitoring der Enzyersatztherapie ist wichtig, um die richtige Dosis für den individuellen Patienten zu finden. Dies ist erforderlich, um die Patienten nicht durch eine zu niedrige Dosis zu gefährden und Kosten für eine unnötig hohe Dosis zu reduzieren. Die initial notwendige Dosis und die langfristig erforderliche Dosis können individuell unterschiedlich sein, so dass die hier gegebenen Therapie- und Dosisempfehlungen durch ein sorgfältiges Therapiemonitoring stets beim einzelnen Patienten überprüft werden müssen. Es ist dringend zu empfehlen, eine routinemäßige mindestens jährliche, besser halbjährliche Vorstellung der Patienten in einem Gaucher-Expertenzentrum vorzunehmen.

Im Vordergrund der Therapieüberwachung stehen die Symptome des Patienten und die klinischen Befunde (Tabelle 3). Die Messung der Chitotriosidase ist gut geeignet, um den Erfolg der Therapie zu überwachen, da die Höhe dieses Enzyms in Verlaufsuntersuchungen die Gesamtmenge der im Körper gespeicherten Glukozerebroside gut widerspiegelt <sup>52</sup>.

Wird die Therapie bei **erwachsenen Patienten** und einem weniger schweren klinischen Bild mit Dosierungen unter 60 E/kg KG alle zwei Wochen i.v. begonnen, sollte es nach sechs Monaten zur Besserung der Beschwerden und Komplikationen (hämatologische Befunde, Leber- und Milzgröße, Knochenschmerzen und Leistungsfähigkeit) kommen. Ist keine klinische Besserung zu sehen, sollte die Dosis stufenweise um 20 E/kg KG erhöht werden. Ist bei Patienten ohne schwere Knochenprobleme nach zwölf Monaten unter initial höher dosierter Therapie eine deutliche Besserung oder Normalisierung (zum Beispiel von hämatologischen Veränderungen und Hepatosplenomegalie) zu sehen, kann eine stufenweise Dosisreduktion um 10 bis 20 E/kg KG erfolgen. Bei schwerem Knochenbefall und/oder Knochenkomplikationen sollte die Dosisreduktion erst dann erfolgen, wenn eine Besserung durch bildgebende Verfahren belegt ist und weder Spontanfrakturen noch Knochenkrisen oder Knochennekrosen mehr drohen. In der Regel muss bei Patienten mit schwerer Skelettbeteiligung die Dosis von 60 E/kg KG alle zwei Wochen intravenös mindestens drei bis vier Jahre lang verabreicht werden. Gerade bei schwerem Knochenbefall muss in Einzelfällen noch wesentlich länger mit einer Dosis von 60 E/kg KG alle zwei Wochen behandelt werden.

Als Standard-Verfahren zur Evaluierung der Skelett-Manifestation bei M. Gaucher vor und während der Enzymersatztherapie gilt die MRT <sup>92, 61, 85, 86, 88</sup>.

Bei **Kindern** mit oft ausgeprägter Wachstumsretardierung wird in der Regel initial eine Dosis von 60 E/kg KG alle zwei Wochen i.v. empfohlen. In den ersten zwölf Monaten der Therapie kommt es oft zu einem starken Wachstumsschub und einer klinischen Besserung der anderen Beschwerden und Befunde, so dass eine allmähliche, stufenweise Dosisreduktion um je 10 bis 20 E/kg in Betracht gezogen werden kann. Angesichts des Wachstums im Kindesalter muss hier besonders auf eine regelmäßige Anpassung der Dosis an das steigende Körpergewicht geachtet werden. Neben den bei Erwachsenen beschriebenen Erwägungen zum Monitoring bei Dosisreduktion stehen bei Kindern die (Wachstums-)Entwicklung und die Beschwerdesymptomatik im Vordergrund. Die Messung der Chitotriosidase ist besonders gut geeignet, um den Erfolg der Therapie zu überwachen. Ein Wiederansteigen der Chitotriosidasewerte nach Dosisreduktion geht häufig der klinischen Verschlechterung voraus und muss deshalb Anlass sein, eine Dosiserhöhung zu erwägen. Normalwerte für die Chitotriosidase werden auch nach langjähriger Therapie nicht immer erreicht.

Für das Monitoring der Knochenbefunde wird die kernspintomografische Bestimmung der Veränderungen an den unteren Extremitäten oder an der LWS empfohlen. Die erste Verlaufskontrolle unter Enzymersatztherapie sollte nach 12 Monaten erfolgen. Die Bildanalyse der T1- gewichteten Sequenzen beinhaltet einen sichtbaren Signalintensitätsanstieg des Knochenmarkes in der Verlaufsuntersuchung im Vergleich zur Erstuntersuchung. Ein sichtbarer Anstieg des Knochenmarksignals in der Verlaufsuntersuchung wird als Ansprechen auf die Enzymersatztherapie

(Responder) im Sinne einer Rekonversion des Fettmarkes gewertet, eine gleich bleibende Signalintensität als fehlendes Ansprechen (Non-Responder) <sup>85-88</sup>. Die Verlaufskontrollen sollten an einem Expertenzentrum durchgeführt werden. Ggf. ist eine Zweitbefundung auswärtig durchgeführter Verlaufskontrollen durch ein erfahrenes Zentrum anzustreben. Weitere MR-Verlaufskontrollen sollten alle 12 Monate für eine Dauer von 4-5 Jahren durchgeführt werden. Bei klinischen Beschwerden oder Verschlechterung der Knochenschmerzen <sup>105</sup> sind zusätzliche MR-Untersuchungen anderer Skelettabschnitte indiziert. Die Computertomografie sowie die DEXA sind generell für die Untersuchung des Knochenbefalls weder als Stuserhebung noch als Verlaufskontrolle indiziert. Bei ausgeprägter Osteopenie kann eine DEXA zur Verlaufsbeobachtung durchgeführt werden.

Zur Dokumentation und Verlaufsbeurteilung der Hepatosplenomegalie ist eine abdominelle Sonografie durchzuführen <sup>83</sup>. Die genaueste Bestimmung der Organgrößen von Leber und Milz lässt sich durch die MRT durchführen <sup>75</sup>. Die CT ist aus strahlenhygienischen Gründen für diese Fragestellung obsolet.

Eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen ist nur bei besonderer Indikation für das Monitoring erforderlich.

Zur Verlaufskontrolle einer pulmonalen Hypertonie können echokardiografische Untersuchung, geschwindigkeitscodierte MR-Flussmessung der pulmonalen Gefäßstrombahn <sup>71</sup> sowie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung hilfreich sein.

Das Monitoring der neurologischen Komplikationen umfasst im ersten Jahr eine klinische Untersuchung in dreimonatigen Abständen, ab dem zweiten Jahr alle sechs Monate. Ebenfalls in sechsmonatigen Abständen sind die Untersuchungen der Okulomotorik vorzunehmen; alle zwölf Monate sollten AEP und eine Psychometrie vorgenommen werden. MRT und EEG sind im Verlauf nur nach klinischer Notwendigkeit erforderlich.

Therapiepausen sollten erst nach dem Rückgang der klinischen Probleme und der Chitotriosidase sowie klinischer Stabilisierung in Erwägung gezogen werden. Kürzere Pausen, etwa für einen Urlaub von vier Wochen, sind dann meist unproblematisch; längere Pausen führen aber fast regelhaft zu einer Wiederbeladung des Körpers mit Glukozerebrosiden und damit zum erneuten Risiko von klinischen Komplikationen <sup>105</sup>.

**Tabelle 3: Therapiemonitoring**

<b>Nicht neuronopathischer Verlauf</b>	
Initiales Monitoring	<ul style="list-style-type: none"><li>• alle 3 Monate: Klinik, Sonografie und Routinelabor (inklusive Blutbild, Leberfunktionswerten, Transaminasen)</li><li>• bei Knochenveränderungen alle 12 bis 18 Monate: MRT</li><li>• bei Kindern alle 3 Monate: Wachstumsbestimmung</li></ul>
bei Dosisveränderung	<ul style="list-style-type: none"><li>• zusätzlich zu den sonst üblichen Parametern Messung der Chitotriosidase vor jeder Umstellung der Dosis und bei schweren Knochenveränderungen MRT</li></ul>
Dauertherapie	<ul style="list-style-type: none"><li>• alle 6 Monate: Klinik, Sonografie und Routinelabor (inklusive Blutbild, Leberfunktionswerten, Transaminasen)</li><li>• alle 24 Monate oder bei Problemen zusätzlich: Chitotriosidase</li><li>• alle 3 bis 4 Jahre: MRT (bei Knochenveränderungen)</li></ul>

#### **Chronisch neuronopathische Form**

Verlaufsuntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"><li>• alle 12 Monate neurologische Untersuchung inkl. der Augenbewegungen</li><li>• EEG im Falle des Auftretens von epileptischen Anfällen, alle 12 Monate AEPs und Psychometrie</li></ul>
------------------------	--

### **3.2.6 Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie**

Die Enzyersatztherapie ist sicher und hat nur sehr selten Nebenwirkungen. Als einzige schwerwiegende Nebenwirkung wurde bisher in einem Kollektiv von 150 Gaucher-Patienten eine anaphylaktische Reaktion auf Imiglucerase bei einem Kind beobachtet<sup>106</sup>.

Anzeichen einer Überempfindlichkeit wurden bei etwa 3% der Patienten beobachtet.

Nur wenige Patienten entwickeln neutralisierende Antikörper gegen die Glukozerebrosidase; noch seltener ist das Auftreten dieser Antikörper mit einer verminderten klinischen Wirksamkeit verbunden<sup>89</sup>. In der klinischen Routine sind deshalb regelmäßige Antikörperbestimmungen nicht notwendig.

Viele Patienten nehmen unter der Therapie zu. In der Regel liegt der Gewichtszuwachs bei 2 bis 5 kg<sup>50</sup>. Man sollte daher vor Beginn und im Verlauf der Therapie das Gewicht messen.

### **3.3 Substratreduktion**

Ein anderer therapeutischer Ansatz zur Behandlung des M. Gaucher geht von der Überlegung aus, die Synthese der Speichersubstanz durch Inhibitoren partiell zu hemmen (Substratreduktion). Es sind zwei Substanz-Klassen bekannt, die in der Lage sind, das Enzym Glykosyltransferase, welches den ersten Schritt der Glykosphingolipid-Synthese katalysiert zu hemmen: PDMP (1-Phenyl-2-Decanoylamino-3-Morpholino-1-Propanol) und N-alkylierte Imino-Zucker-Analoga (z.B. N-Butyl-Deoxyglukonojirimycin und N-Butyl-Deoxygalaktonojirimycin). Nur die Substanz N-Butyl-Deoxyglukonojirimycin, auch als N-butyl-Deoxynojirimycin, OGT 918, oder mit dem INN als Miglustat bezeichnet, fand Eingang in klinische Studien.

Informationen über das Nebenwirkungsspektrum der Substanz sind abgesehen vom Einsatz bei M. Gaucher auch bereits aus älteren Studien zum Einsatz als potentielles Virustatikum bekannt. In einer klinischen Studie wurden daher Patienten, die mit dem HIV-Virus infiziert waren, über sechs Monate mit N-Butyl-Deoxyjirimycin (in Kombination mit Zidovudin) behandelt, und zwar in einer Dosis bis zu 1000 mg pro Tag. Die Kombinations-Therapie zeigte keine Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Zidovudin allein, als Nebenwirkungen wurden vor allem Durchfall und Gewichtsverlust angegeben<sup>33</sup>. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer von Thierney und Mitarbeitern durchgeführten Studie erzielt, in der N-Butyl-Deoxygalaktonojirimycin in steigender Dosierung (von 8 mg/kg/Tag bis zu 64 mg/kg/Tag) angewandt wurde<sup>100</sup>, auch hier standen die gastrointestinalen Störungen im Vordergrund der Nebenwirkungen.

Über die erste klinische Studie mit Miglustat bei M. Gaucher berichteten Cox und Mitarbeiter: 28 Probanden nahmen ein Jahr lang die Substanz oral ein, die Dosis betrug 100 mg dreimal täglich. Nach einem Versuchszeitraum von einem Jahr war ein signifikanter Rückgang der Leber- und Milzgröße zu verzeichnen, die hämatologischen Parameter besserten sich jedoch nur geringfügig<sup>27</sup>. In 79% der Fälle traten bereits kurz nach Einleitung der Behandlung Durchfälle auf. Sechs Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus, vor allem wegen starker gastrointestinaler Beschwerden.

Eine weitere Studie an 18 Patienten belegte, dass unter der niedrigen Dosis von 3 x 50 mg Miglustat pro Tag keine signifikante Besserung der hämatologischen Parameter erzielt werden konnte, erst unter der Dosis von 3 x 100 mg kam es zu einem leichten, aber statistisch nicht signifikanten Anstieg der Thrombozyten<sup>47</sup>.

Die Effektivität einer Kombination von Miglustat mit einer Enzyersatz-Therapie wurde in einer Untersuchung an insgesamt 26 Patienten überprüft<sup>109</sup>. Alle Patienten waren bereits seit mindestens zwei Jahren mit Imiglucerase behandelt worden. Drei Gruppen wurden gebildet:

- Wechsel auf Miglustat (3 x 100 mg pro Tag)
- Fortsetzung der Enzyersatztherapie allein
- Kombination von Miglustat mit Enzyersatztherapie

In der Gruppe, die - nach einer zweijährigen Vorbehandlung mit Enzyersatztherapie - für sechs Monate nur mit Miglustat behandelt wurde, kam es zu einem signifikanten Abfall der Thrombozyten, die Aktivität der Chitotriosidase stieg an. Leber- und Milz-Volumen nahmen geringfügig ab. Neben den gastrointestinalen Beschwerden, die häufig von einem Gewichtsverlust begleitet waren, trat bei etwa einem Drittel der mit Miglustat behandelten Patienten ein Tremor auf. Weitere Nebenwirkungen waren Gedächtnisstörungen und eine periphere Neuropathie, die sich als Parästhesien und brennende Schmerzen bemerkbar machte. Dabei ist der Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Polyneuropathien und der Behandlung mit Miglustat unsicher, da die Dokumentation der elektrophysiologischen Parameter für eine Polyneuropathie nur unzureichend erfolgte.

Kinder oder Patienten mit einer neuronopathischen Form des M. Gaucher wurden bisher nicht mit Miglustat behandelt.

Auf Grund der vorliegenden Studienergebnisse wurde Miglustat (Zavesca®) 2002 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) „für die orale Behandlung der leichten bis mittelschweren Form der Gaucher-Krankheit des Typs 1“ zugelassen. Miglustat darf dabei „nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht in Frage kommt“<sup>1</sup>.

Folgende weitere Einschränkungen wurden von der Zulassungsbehörde auferlegt: Miglustat sollte nicht bei Patienten unter 18 Jahren angewandt werden. Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Gaucher-Krankheit erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Die Substanz darf nicht während einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit angewandt werden. In präklinischen Experimenten an Ratten wurde nachgewiesen, dass die Substanz einen negativen Effekt auf die Spermatogenese hat; daher sollten nicht nur Frauen, sondern auch Männer während der Therapie mit Miglustat kontrazeptive Maßnahmen treffen.

Da noch keine Daten zur Wirkung von Miglustat auf Knochenveränderungen vorliegen, sollten Patienten mit Skelettbefall oder Knochenkomplikationen nicht mit Miglustat behandelt werden.

Unter der Behandlung mit Miglustat sollten (zusätzlich zu den bei M. Gaucher allgemein erforderlichen Kontrollen) die kognitiven Funktionen vor und unter Therapie geprüft werden, ebenso sind Untersuchungen auf das Vorliegen einer Neuropathie erforderlich. Regelmäßige Gewichtskontrollen sind zu empfehlen.

### **3.4 Begleitende Therapie**

Bis 1991 beschränkte sich die Therapie des M. Gaucher lediglich auf symptomatische Maßnahmen. Vereinzelt wurde in früheren Jahren bei besonders schwer betroffenen Patienten eine Leber- oder Knochenmarktransplantation<sup>95, 97</sup> durchgeführt, wofür sich heute jedoch – bei ausreichend früher Therapie – aufgrund der negativen Nutzen-Risiko-Analyse in der Regel keine Indikation mehr ergibt. Bei ausgeprägtem Hypersplenismus mit starker Blutungsneigung infolge der Thrombozytopenie musste vor 1991 eine Splenektomie durchgeführt werden. Dies kann in wenigen Einzelfällen noch dann erwogen werden, wenn unter allen Umständen eine rasche Verbesserung des Knochenbefalls erzielt werden soll. Vorläufige Untersuchungen deuten darauf hin, dass die stark vergrößerte Milz zu einer verzögerten Wirkung der Enzymersatztherapie im Knochen führen kann. Die Knochenkomplikationen (Frakturen, Hüftkopfnekrose, usw.) erfordern intensive orthopädische Maßnahmen. Zerstörte Gelenke, insbesondere Hüften, erfordern auch heute noch häufig eines Gelenkersatz, insbesondere wenn die Enzymersatztherapie zu spät begonnen wurde. Es ist empfehlenswert, durch eine ausreichend hohe und lange applizierte Enzymersatztherapie zunächst eine Verbesserung der Knochenstruktur zu erreichen und danach prothetische und rekonstruktive Maßnahmen durchzuführen. Unterstützend kann im Erwachsenenalter bei starkem Knochenbefall der Einsatz von Osteoklastenhemmstoffen (zum Beispiel Pamidronat oder Alendronat) erwogen werden<sup>78, 24</sup>.

Außerdem wird eine intensive physikalische Therapie mit leichter körperlicher Belastung empfohlen. Die bei den neuronopathischen Verlaufsformen häufig auftretenden myoklonisch-epileptischen Anfälle lassen sich am ehesten mit Clonazepam, Piracetam und Levetiracetam therapieren.

Splenektomierte oder autosplenektomierte Patienten (Nachweis von Howell-Jolly-Körperchen im manuellen Differentialblutbild) müssen gegen Pneumokokken und *Hämophilus influenzae* geimpft werden. Es ist empfehlenswert, Gaucher-Patienten mit einem Notfallausweis auszustatten, der wesentliche Informationen zum Krankheitsbild enthält und die Kontaktaufnahme mit einem Referenzzentrum erleichtert.

## 4 Literatur:

1. <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/h238.htm>. Community register of medicinal products for human use.
2. International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry database.
3. Adachi M, Wallace BJ, Schneck L, Volk BW. Fine structure of central nervous system in early infantile Gaucher's disease. *Arch Pathol* 1967; 83:513-26.
4. Aghion H. La maladie de Gaucher dans l'enfance: forme cardiorenale [doctoral thesis]. Paris: Faculte de Medecine de Paris, 1934.
5. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Qjm* 1997; 90:19-25.
6. Allison JW, James CA, Arnold GL, Stine KC, Becton DL, Bell JM. Reconversion of bone marrow in Gaucher disease treated with enzyme therapy documented by MR. *Pediatr Radiol* 1998; 28:237-40.
7. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2003.
8. Barak V, Acker M, Nisman B, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10:205-10.
9. Barranger J, Ginns EI. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher Disease. The metabolic basis of inherited disease. NewYork: McGraw-Hill, 1989:1677-98.
10. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1464-70.
11. Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1:A37-44.
12. Beutler E, Kay A, Saven A, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991; 78:1183-9.
13. Brady K, Corash L, Bhargava V. Multiple myeloma arising from monoclonal gammopathy of undetermined significance in a patient with Gaucher's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:1108-11.
14. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, Shapiro D. Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 1966; 45:1112-5.
15. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of Glucocerebrosides. II. Evidence of an Enzymatic Deficiency in Gaucher's Disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18:221-5.

16. Brill N, Mandelbaum F, Libman E. Primary splenomegaly-gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J Med Sci* 1905; 129:491-504.
17. Cao F, Huang HK, Pietka E, Gilsanz V. Digital hand atlas and web-based bone age assessment: system design and implementation. *Comput Med Imaging Graph* 2000; 24:297-307.
18. Carrington PA, Stevens RF, Lendon M. Pseudo-Gaucher cells. *J Clin Pathol* 1992; 45:360.
19. Carter LC, Fischman SL, Mann J, Elstein D, Stabholz A, Zimran A. The nature and extent of jaw involvement in Gaucher disease: observations in a series of 28 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:233-9.
20. Cervos-Navarro J, Zimmer C. Light microscopic and ultrastructural study on CNS lesions in infantile Gaucher's disease. *Clin Neuropathol* 1990; 9:310-3.
21. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144:112-20.
22. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160:2835-43.
23. Christomanou H, Aignesberger A, Linke RP. Immunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzymic sphingomyelin degradation in vitro. Absence of one of them in a human Gaucher disease variant. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986; 367:879-90.
24. Ciana G, Cuttini M, Bembi B. Short-term effects of pamidronate in patients with Gaucher's disease and severe skeletal involvement. *N Engl J Med* 1997; 337:712.
25. Conradi N, Kyllerman M, Mansson JE, Percy AK, Svennerholm L. Late-infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82:152-7.
26. Conradi NG, Sourander P, Nilsson O, Svennerholm L, Erikson A. Neuropathology of the Norrbottnian type of Gaucher disease. Morphological and biochemical studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 65:99-109.
27. Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355:1481-5.
28. Deibener J, Kaminsky P, Jacob C, Dousset B, Klein M, Duc M. Enzyme replacement therapy decreases hypergammaglobulinemia in Gaucher's disease. *Haematologica* 1998; 83:479-80.
29. Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 351:1544-6.
30. Erikson A. Gaucher disease--Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 326:1-42.
31. Erikson A, Astrom M, Mansson JE. Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1995; 26:203-7.
32. Finckh U, Seeman P, von Widdern OC, Rolfs A. Simple PCR amplification of the entire glucocerebrosidase gene (GBA) coding region for diagnostic sequence analysis. *DNA Seq* 1998; 8:349-56.

33. Fischl MA, Resnick L, Coombs R, et al. The safety and efficacy of combination N-butyl-deoxynojirimycin (SC-48334) and zidovudine in patients with HIV-1 infection and 200-500 CD4 cells/mm<sup>3</sup>. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:139-47.
34. Fischman SL, Elstein D, Sgan-Cohen H, Mann J, Zimran A. Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health* 2003; 3:4.
35. Frei KP, Schiffmann R. Myoclonus in Gaucher disease. *Adv Neurol* 2002; 89:41-8.
36. Furbish FS, Blair HE, Shiloach J, Pentchev PG, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: large-scale purification of glucocerebrosidase suitable for human administration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74:3560-3.
37. Gaucher P. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie (doctoral thesis). Paris, 1882.
38. Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, et al. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82:7101-5.
39. Giraldo P, Pocovi M, Perez-Calvo J, Rubio-Felix D, Giralt M. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000; 85:792-9.
40. Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, et al. Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Qjm* 2001; 94:407-15.
41. Goldblatt J, Beighton P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *Br J Dermatol* 1984; 111:331-4.
42. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test* 1997; 1:5-12.
43. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122:33-9.
44. Guo Y, He W, Boer AM, et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18:717-22.
45. Harris CM, Shawkat F, Russell-Eggitt I, Wilson J, Taylor D. Intermittent horizontal saccade failure ('ocular motor apraxia') in children. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:151-8.
46. Heasman PA. Mandibular lesions in Gaucher disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72:506.
47. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28:127-33.
48. Hollak C, Aerts H. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. In: Zimran A, ed. *Gaucher's Disease*. Vol. 10. London: Bailliere Tindall, 1997:691-709.
49. Hollak CE, Aerts JM, Goudsmit R, et al. Individualised low-dose alglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 345:1474-8.
50. Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM, et al. Differential effects of enzyme supplementation therapy on manifestations of type 1 Gaucher disease. *Am J Med* 1997; 103:185-91.
51. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23:201-12.

52. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93:1288-92.
53. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 1989; 4:87-96.
54. Ida H, Rennert OM, Kato S, et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22:63-73.
55. James SP, Stromeyer FW, Chang C, Barranger JA. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981; 80:126-33.
56. James SP, Stromeyer FW, Stowens DW, Barranger JA. Gaucher disease: hepatic abnormalities in 25 patients. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95:131-42.
57. Kaplan P, Mazur A, Manor O, et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 1996; 129:149-53.
58. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:158-63.
59. Kaye EM, Ullman MD, Wilson ER, Barranger JA. Type 2 and type 3 Gaucher disease: a morphological and biochemical study. *Ann Neurol* 1986; 20:223-30.
60. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95:177-217.
61. Maas M, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JM, Stoker J, Den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:961-5.
62. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1:A13-24.
63. MacDonald M, McCathie M, Faed MJ, et al. Proceedings: Gaucher's disease with biclonal gammopathy. *J Clin Pathol* 1975; 28:757.
64. Manz M, Riessen R, Poll L, et al. High-grade lymphoma mimicking bone crisis in Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2001; 113:191-3.
65. Marie JP, Tulliez M, Tricottet-Paczinski V, Reynes M, Diebold J. Gaucher's disease with monoclonal gammopathy. Significance of splenic plasmacytosis. *Scand J Haematol* 1982; 28:54-8.
66. Marti GE, Ryan ET, Papadopoulos NM, et al. Polyclonal B-cell lymphocytosis and hypergammaglobulinemia in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 1988; 29:189-94.
67. McAlarney T, Pastores GM, Hays AP, Latov N. Antisulfatide antibody and neuropathy in a patient with Gaucher's disease. *Neurology* 1995; 45:1622-3.
68. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A, et al. Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317:219-22.
69. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002; 77:91-8.
70. Mizukami H, Mi Y, Wada R, et al. Systemic inflammation in glucocerebrosidase-deficient mice with minimal glucosylceramide storage. *J Clin Invest* 2002; 109:1215-21.
71. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of

- pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging--preliminary experience. *Radiology* 1999; 212:896-902.
72. Niederau C, Ehlen C, Birkhahn A. Facts and fiction in the modern diagnosis of Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1996; 4:5-13.
  73. Niederau C, Haussinger D. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:984-97.
  74. Niederau C, Holderer A, Heintges T, Strohmeyer G. Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *J Hepatol* 1994; 21:610-7.
  75. Niederau C, Poll L, vom Dahl S, Häussinger D. The spleen in Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 2001; 9:14-23.
  76. Niederau C, Rolfs A, vom Dahl S, et al. [Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German therapy centers in the year 2000]. *Med Klin (Munich)* 2001; 96:32-9.
  77. Niederau C, vom Dahl S, Haussinger D. First long-term results of imiglucerase therapy of type 1 Gaucher disease. *Eur J Med Res* 1998; 3:25-30.
  78. Ostlere L, Warner T, Meunier PJ, et al. Treatment of type 1 Gaucher's disease affecting bone with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (pamidronate). *Q J Med* 1991; 79:503-15.
  79. Perales M, Cervantes F, Cobo F, Montserrat E. Non-Hodgkin's lymphoma associated with Gaucher's disease. *Leuk Lymphoma* 1998; 31:609-12.
  80. Poll L, Koch JA, vom Dahl S, et al. Pseudotumors in Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 2003; 11.
  81. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Extraosseous manifestation of Gaucher's disease type I: MR and histological appearance. *Eur Radiol* 2000; 10:1660-3.
  82. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. [Epigastric "Gaucher cell pseudotumor": image morphological and histological characteristics]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998; 169:669-72.
  83. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M, Haussinger D, Modder U. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdom Imaging* 2000; 25:286-9.
  84. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Type I gaucher disease: extraosseous extension of skeletal disease. *Skeletal Radiol* 2000; 29:15-21.
  85. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol* 2001; 30:496-503.
  86. Poll LW, Koch JA, Willers R, et al. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical, and visceral responses to enzyme replacement therapy of nonneuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28:209-20.
  87. Poll LW, Maas M, Terk MR, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1:A25-36.
  88. Poll LW, vom Dahl S, Koch JA, et al. [Gaucher disease: MR evaluation of bone marrow features during treatment with enzyme replacement]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173:931-7.
  89. Ponce E, Moskovitz J, Grabowski G. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: effect of neutralizing antibodies to acid beta-glucosidase. *Blood* 1997; 90:43-8.
  90. Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, Grabowski GA. Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet* 1997; 71:16-21.

91. Renkema GH, Boot RG, Muijsers AO, Donker-Koopman WE, Aerts JM. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins. *J Biol Chem* 1995; 270:2198-202.
92. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, Mankin HJ. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology* 1989; 170:143-6.
93. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993; 72:219-24.
94. Sidransky E, Tayebi N, Stubblefield BK, et al. The clinical, molecular, and pathological characterisation of a family with two cases of lethal perinatal type 2 Gaucher disease. *J Med Genet* 1996; 33:132-6.
95. Smanik EJ, Tavill AS, Jacobs GH, et al. Orthotopic liver transplantation in two adults with Niemann-Pick and Gaucher's diseases: implications for the treatment of inherited metabolic disease. *Hepatology* 1993; 17:42-9.
96. Soffer D, Yamanaka T, Wenger DA, Suzuki K. Central nervous system involvement in adult-onset Gaucher's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980; 49:1-6.
97. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, et al. Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type 1 Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1993; 328:745-9.
98. Stone DL, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr* 1999; 46:409-40.
99. Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, et al. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Mol Genet Metab* 2003; 79:104-9.
100. Tierney M, Pottage J, Kessler H, et al. The tolerability and pharmacokinetics of N-butyl-deoxynojirimycin in patients with advanced HIV disease (ACTG 100). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG) of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10:549-53.
101. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:319-27.
102. vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, et al. Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol* 1999; 31:741-6.
103. vom Dahl S, Monnighoff I, Haussinger D. Decrease of plasma taurine in Gaucher disease and its sustained correction during enzyme replacement therapy. *Amino Acids* 2000; 19:585-92.
104. vom Dahl S, Niederau C, Haussinger D. Loss of vision in Gaucher's disease and its reversal by enzyme-replacement therapy. *N Engl J Med* 1998; 338:1471-2.
105. vom Dahl S, Poll LW, Haussinger D. Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in M. Gaucher. *Br J Haematol* 2001; 113:1084-7.
106. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113:112-9.

107. Willemsen R, Tybulewicz V, Sidransky E, et al. A biochemical and ultrastructural evaluation of the type 2 Gaucher mouse. *Mol Chem Neuropathol* 1995; 24:179-92.
108. Winkelman MD, Banker BQ, Victor M, Moser HW. Non-infantile neuronopathic Gaucher's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1983; 33:994-1008.
109. Zimran A, Elstein D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358:961-6.
110. Zimran A, Elstein D, Kannai R, et al. Low-dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: effects of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment. *Am J Med* 1994; 97:3-13.
111. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 345:1479-80.

## 5 Anhang:

### 5.1 Abkürzungen

AEP	akustisch evozierte Potentiale
DEXA	dual energy X-ray absorptiometry = Doppelröntgen-Absorptiometrie
INN	International Non-proprietary Name = Wirkstoffbezeichnung
MRT	Magnetresonanztomografie = Kernspintomografie

### 5.2 Wichtige Adressen und Websites:

*Patientenselbsthilfegruppe*  
 Gaucher Gesellschaft Deutschland e.V.  
 Selbsthilfeorganisation  
[www.ggd-ev.de](http://www.ggd-ev.de)

*Gaucher-Register*  
[www.lsdregistry.net/gaucherregistry](http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry)

## 6 Verfahren zur Konsensbildung

**Konsensfindung:** Nominaler Gruppenprozess am 27. November 2003 in Frankfurt und 26. Januar in Düsseldorf. Abschließende Telefonkonferenz am 4. Mai 2004.

### Vorgehen zur Konsensfindung:

- Vorab Verschicken von Fragen an die Teilnehmer
- Arbeitsgruppensitzung mit Sammlung von zu behandelnden Fragestellungen und Zuordnung von federführenden Verantwortlichen

- Erarbeiten eines Leitlinienentwurfs
- Sammeln von Kommentaren aller Teilnehmer
- Diskussion des Entwurfs im gesamten Plenum
- Verschicken des korrigierten Manuskripts an alle Teilnehmer
- Vorlage bei 8 Behandlern von Patienten mit M. Gaucher als unabhängige Gutachter und Bearbeitung der Kommentare durch die Expertengruppe
- Abschließende Verabschiedung des Texts in Telefonkonferenz
- Vorlage bei der jeweiligen Kommission für Leitlinien der APS, Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

**Expertengruppe:**

- Prof. Dr. med. Michael Beck, Kinderklinik der Universität Mainz;
- Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf;
- Dr. med. Eugen Mengel, Kinderklinik der Universität Mainz;
- Prof. Dr. med. Claus Niederau, St. Josefs-Hospital Oberhausen;
- PD Dr. med. Ludger Poll, Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf;
- Prof. Dr. med. Arndt Rolfs, Klinik für Neurologie, Universität Rostock.

**Federführend:**

Prof. Dr. Michael Beck  
 Kinderklinik der Universität Mainz  
 Langenbeckstraße 1  
 D-55131 Mainz  
 06131/ 17 - 23 98 (27 81)  
 Beck@kinder.klinik.uni-mainz.de

Die Erstellung der Leitlinien wurde freundlicherweise finanziell unterstützt von der Firma Genzyme GmbH, Neu Isenburg. Organisatorisch wurde die Expertengruppe von Thomson Physicians World GmbH, Mannheim unterstützt. Themen und Inhalte der Leitlinien wurden hierdurch in keiner Weise beeinflusst. Dies wurde von allen Experten durch eine „Erklärung der Unabhängigkeit“ bestätigt.

**Erstellungsdatum:**

Mai 2004

**Überprüfung geplant:**

Mai 2007