

Die Problematik der Enzymersatztherapie beim Morbus Pompe (Glykogenose Typ II)

Eine medizinische Einschätzung

Thomas Hundsberger^a, Marianne Rohrbach^b, Kai M. Rösler^c

Lysosomale Speichererkrankungen (*Lysosomal storage diseases*, LSD) sind sehr seltene Erbkrankheiten, die durch einen absoluten oder relativen Mangel eines lysosomalen Enzyms charakterisiert sind. Bis vor wenigen Jahren konnten diese nur supportiv behandelt werden. Der rasante medizinische Fortschritt ermöglicht heutzutage, dass für einige dieser Erkrankungen Enzymersatztherapien (EET) zur Verfügung stehen. Diese potentiell lebenslangen Therapien verursachen aber individuell sehr hohe Kosten von mehreren Hunderttausend Schweizer Franken pro Jahr. In Anbetracht dieser Entwicklung stehen Ärzte, Vertrauensärzte, Kostenträger, Patienten und Patientenorganisationen, die pharmazeutische Industrie und letztendlich die Gesellschaft vor neuen Herausforderungen der medizinischen Ressourcenverteilung.

Lysosomale Speichererkrankungen (LSD)

Lysosomen sind ein wichtiger Bestandteil des intrazellulären Verdauungssystems. Bei einem pH-sauren Milieu nehmen sie durch Rezeptor-vermittelte Endozytose, Phagozytose und Autophagie komplexe Makromoleküle auf, die abgebaut und wiederverwertet werden. Hierbei ist eine Vielzahl von lysosomalen Enzymen, Enzymaktivatoren und Membranproteinen beteiligt. Die mehr als 50 LSD entstehen durch angeborene, genetische Defekte, wobei das zu translatierende Protein fehlerhaft oder gar nicht synthetisiert wird. Dieser Fehler beeinträchtigt das lysosomale Netzwerk in allen Zellen des Körpers, weshalb LSD Multisystemerkrankungen sind. Die Einteilung erfolgt anhand des gespeicherten, nicht abgebauten Makromoleküls u.a. in Sphingolipidosen (z.B. Morbus Fabry), Mukopolysaccharidosen (z.B. Mukopolysaccharidose Typ I, II, VI) und Glykogenosen (z.B. Glykogenose Typ II = Morbus Pompe).

Auf zellulärer Ebene entwickeln sich frühzeitig gestörte Abläufe beim endosomalen Transport mit Auswirkungen auf die Autophagie, den axonalen Stofftransport, die Myelinisierung und viele andere Abläufe. Die schadhafte Akkumulation des nicht abbaubaren Makromoleküls lässt die Lysosomen zu grotesker Grösse anschwellen; sie werden durchlässig und können platzen [1]. Bei erschöpfter Speicherkapazität verbleibt das Material unverarbeitet sowohl in den Lysosomen als auch in der intrazellulären Matrix und behindert die Funktion der Zelle bis zu deren frühzeitigem Absterben. Eine EET kann somit nur ein Zellsterben vermeiden, wenn sie so früh wie möglich eingesetzt wird.

Die zunehmenden Organfehlfunktionen führen neben massiven körperlichen und/oder geistigen Behinderun-

gen zum frühzeitigen Tod. Nicht nur aus Sicht des Patienten ist dieser Verlauf fatal, sondern durch die zunehmende medizinische und psychosoziale Hilfsbedürftigkeit entstehen enorme direkte und indirekte Krankheitskosten. Nachfolgend wird exemplarisch für die LSD die Problematik einer potentiell lebenslangen Enzymersatztherapie am Beispiel der Glykogenose Typ II (*glycogen storage disease type II, GSDII*) dargestellt.

Die Glykogenose Typ II (GSDII)

Die GSDII ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte LSD. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1:300 000 bis 1:14 000 der lebend Geborenen [1]. Der Mangel der sauren alpha-1,4-Glukosidase (= saure Maltase, GAA) verursacht die lysosomale Akkumulation von Glykogen insbesondere in der Muskulatur. Während Säuglinge mit der infantilen Form eine Restaktivität der GAA von weniger als 1% aufweisen, liegt die Aktivität der GAA bei der juvenilen und adulten Form zwischen 2 und 30%. Bei diesen *late-onset*-Patienten kommt es zunächst zu einem oligosymptomatischen Verlauf mit später klinischer Manifestation der Erkrankung im Erwachsenenalter. Gleichwohl können die Symptome schwer und lebensbedrohend sein und wie bei der infantilen Form zum Verlust der Atemfähigkeit durch Befall der Zwerchfellmuskulatur und zu schwerer Immobilität führen [2]. Die zunehmende Behinderung schränkt sowohl die Alltags- und Arbeitsfähigkeit als auch die Lebenserwartung deutlich ein. Viele dieser Patienten brauchen für die Aktivitäten des täglichen Lebens Hilfe und sind auf eine mechanische (invasive oder nicht-invasive) Beatmung angewiesen.

Für die GSDII steht seit dem Jahr 2006 eine rekombinant synthetisierte humane GAA (Myozyme[®]) zur EET zur Verfügung. Dieses Medikament ist in mehrfacher Hinsicht besonderen Herausforderungen unterworfen: Aufgrund einer quantitativen, ungewollten Aufnahme von Myozyme[®] in der Leber und einer geringen Expression des Mannose-6-Phosphat-Rezeptors auf der Muskulatur, der für die Aufnahme von Myozyme[®] über Rezeptor-vermittelte Endozytose benötigt wird, gelangt das intravenös zugeführte Enzym nur in geringen Mengen in den Muskel. Ferner wird durch die geringe Durchblutung der Muskulatur in Ruhe nur wenig Sub-

^a Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

^b Abteilung Stoffwechsel, Universitätskinderklinik Zürich

^c Universitätsklinik für Neurologie, Universität Bern, Inselspital, Bern

TH, MR und KR nahmen an einem *Advisory Board* der Firma Genzyme teil und erhielten Reisekostenunterstützung. TH und KR haben einen Beratervertrag mit der Firma Genzyme.

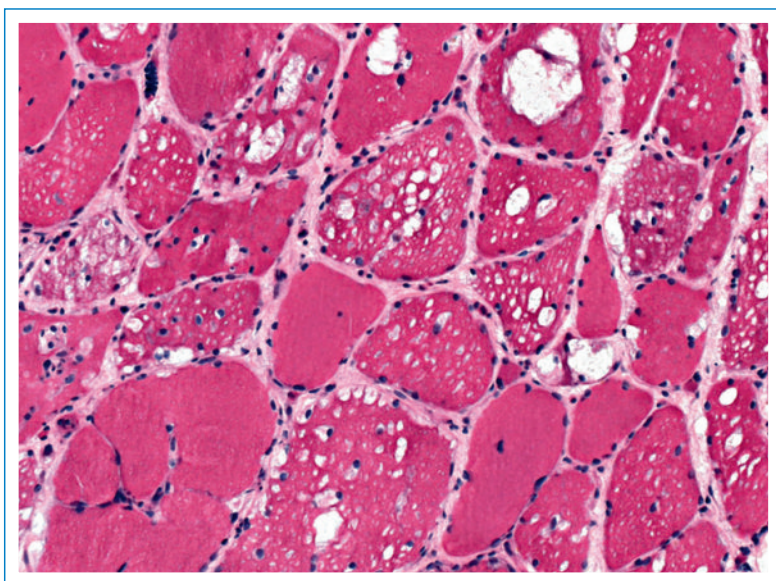


Abbildung 1
Muskelbiopsie einer unserer Patientinnen mit der Diagnose eines Morbus Pompe (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. M. Tolnay, Institut für Pathologie, Basel).

strat an das zu therapierende Organ angeflutet. Die Bioverfügbarkeit des Medikamentes im Muskel ist somit gering. Bei einem Anteil der Skelettmuskulatur von 40% des Körpergewichtes muss nahezu die 80fache Menge des Enzyms im Vergleich zu anderen LSD infundiert werden, um einen therapeutischen Effekt zu erreichen [1].

Bei der GSDII entsteht durch die vielfältigen Funktionen der Lysosomen ein multidimensionaler Muskelzellschaden. Die Akkumulation des Glykogens führt zu erheblichen zellulären Umbauprozessen und dem Verlust kontraktile Elemente. Dabei verwandelt sich die metabolische in eine strukturelle Myopathie. Ferner wird der Prozess der Phagozytose und Autophagie bezüglich anderer Makromoleküle empfindlich gestört, so dass weitere Zellfunktionen ausfallen, bis die Zelle schliesslich frühzeitig abstirbt. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, mit der EET so früh als möglich zu beginnen, um irreversible Zellschäden zu vermeiden.

Der Effekt von Myozyme® bei Säuglingen mit der infantilen Form der Erkrankung ist dramatisch. Säuglinge, die unbehandelt aufgrund einer schwersten Kardiomyopathie nahezu sicher innerhalb des ersten Lebensjahres versterben, können unter Fortführung der Therapie das Kindes- und Jugendalter erreichen. Somit ist die Indikation zur Therapie mit Myozyme® bei Säuglingen und Kleinkindern trotz der hohen Kosten und der potentiell lebenslangen Therapie nicht nur seitens der formalen Indikation, sondern auch ethisch unumstritten [3].

Problematik der EET bei *late-onset*-GSDII-Formen

Bei Patienten mit *late-onset*-GSDII besteht eine Restfunktion der körpereigenen GAA. Aus diesem Grunde verläuft die Krankheit langsamer und manifestiert sich

später als bei der infantilen Form. Die Patienten präsentieren sich meist mit einer proximalen Muskelschwäche, welche im Jugendalter oder im jungen Erwachsenenalter beginnt. Viele Patienten entwickeln eine Dyspnoe aufgrund des bevorzugten Befalls der Zwerchfellmuskulatur [4]. Hieraus kann sich die Indikation zu einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung ergeben. Die Patienten werden immobil und rollstuhlpflichtig, arbeitsunfähig und benötigen Betreuung durch ihr soziales Umfeld und medizinische Fachpersonen. Durch eine langjährige Latenz von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung sind die Ressourcen der geschädigten Muskulatur meist schon so stark aufgebraucht, dass der initial schleichende Verlauf klinisch rasch an Geschwindigkeit zunehmen kann. Sehr kritisch ist es, wenn die Atemmuskulatur betroffen ist. Aufgrund der Pathophysiologie ist zu erwarten, dass das Erholungspotential der geschädigten Muskulatur im Krankheitsverlauf immer geringer wird. Gleichwohl konnte kürzlich in einer doppelblinden, randomisierten plazebokontrollierten Studie an 90 Patienten mit adulter GSDII, die nicht beatmet wurden und noch gehfähig waren, gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Myozyme® (20 mg/kg alle 14 Tage) eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehstrecke von im Median 28,1 Metern (gemessen im 6-Minuten-Gehtest) und der Lungenfunktion (Verbesserung von im Median 3,4% der forcierten Vitalkapazität) nach 18 Monaten bewirkte [5], während sich die Plazebogruppe bei der Lungenfunktion sogar noch verschlechterte.

Aus den Erfahrungen der Autoren bestehen bei der Betreuung von *late-onset*-GSDII-Patienten im Gegensatz zu betroffenen Kindern in der Schweiz erhebliche Schwierigkeiten in Bezug auf die Kostenübernahme für die EET durch die Krankenversicherungen. Die Problematik ist sowohl aus Sicht der Patienten und Ärzte als auch aus Sicht der Kostenträger vielschichtig und unbefriedigend. Zurzeit sind den Autoren 16 Erkrankungsfälle in der Schweiz bekannt, von denen nur sechs in der Vergangenheit eine EET mit Myozyme® erhielten. Vier Patienten werden wegen geringer Symptome nicht behandelt, bei vier weiteren Patienten wird die Therapie nicht finanziert. Kostengutsprachen müssen momentan unter dem Label einer *Orphan-disease*-Indikation erfolgen, nachdem das Medikament zwar von der Swissmedic zugelassen, vom Bundesamt für Gesundheit aber (noch) nicht auf die Spezialitätenliste gesetzt wurde. Die Problematik der Kostenübernahme entzündet sich an der Bewertung der klinischen Relevanz der Wirksamkeit einerseits und an den enormen individuellen Jahrestherapiekosten andererseits. Je nach Gesichtspunkt werden die drei gesetzlichen Kriterien für eine Kostenübernahme unterschiedlich beurteilt: Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit. Sind in Anbetracht der hohen Kosten nicht eher der Rollstuhl und das Beatmungsgerät medizinökonomisch sinnvoller? Was ist uns der Erhalt der Arbeitsfähigkeit einerseits und die Geh- und Atemfähigkeit andererseits bei diesen Patienten wert? Besteht ein gesellschaftlicher Konsens, bei einer potentiell lebensbedrohenden LSD eine lebenslange EET bei Erwachsenen und/oder Kindern zu finanzieren? Inwieweit sind Patienten, die

das Pech haben, an einer sehr seltenen Krankheit zu leiden, bezüglich Kostenübernahme anders zu beurteilen als Patienten mit einer häufigen Krankheit? Diesen medizinethischen Fragen müssen sich die Ärzte, Vertrauensärzte, Kostenträger, Patienten, Beitragszahler der Krankenversicherung und nicht zuletzt die Pharmaindustrie stellen. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die enormen individuellen Therapiekosten einer EET auch dadurch entstehen, dass sich die Entwicklungskosten der Behandlung auf so wenige Betroffene verteilen. Gleichzeitig ist es aber so, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung diese Behandlungen nur einen winzigen Bruchteil der Medikamentenausgaben in der Schweiz darstellen und eine «Kostenexplosion» der Gesundheitskosten durch die wenigen Patienten nicht zu erwarten ist.

In der heutigen Praxis wird die Kostenübernahme aufgrund einer Einzelfallentscheidung des Vertrauensarztes der jeweiligen Krankenkasse erteilt oder verweigert. In Anbetracht der hohen individuellen Fallkosten und aufgrund ihrer Seltenheit meist nicht geläufigen Krankheit neigen die meisten Vertrauensärzte zur Ablehnung der Kostenübernahme, obwohl es sich um eine klinisch wirksame Therapie mit einem Evidenzgrad ersten Grades handelt. Für die Patienten und behandelnden Ärzte kann dadurch der Eindruck einer gewissen Willkür entstehen. In vielen Ländern der Europäischen Union ist man diesem Konflikt dadurch begegnet, dass das Medikament zunächst für ein bis zwei Jahre gegeben werden kann (und von den Kostenträgern auch vergütet wird), worauf dann durch ein unabhängiges Expertengremium der individuelle Nutzen aufgrund vorbestimmter und objektiv messbarer Verlaufparameter beurteilt wird. Nur wenn dieses Gremium einen Nutzen erkennen kann, wird die Behandlung fortgesetzt. Die Autoren plädieren dafür, eine ähnliche Regelung auch in der Schweiz einzuführen. Dieses Vorgehen ist unserer Meinung nach sowohl den Patienten als auch der Gesellschaft zumutbar.

Die Situation in der Schweiz hat sich allerdings aktuell durch ein Revisionsurteil des Bundesgerichts vom 23.11.2010 verschärft (9C_334/2010). Hier klagte eine Patientin, die an einer GSDII leidet, auf Fortführung einer zunächst auf sechs Monate befristeten Kostengutsprache einer zweiwöchigen Behandlung mit

Myozyme® durch die Krankenversicherung. Ihr wurde in erster Instanz auf kantonaler Ebene Recht zugesprochen. Das Bundesgericht widersprach diesem Urteil und stellte allgemeine Kostenüberlegungen zum finanziellen Gegenwert eines geretteten Menschenlebens pro Jahr auf. Unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten beläuft sich dieser Betrag auf ca. 100 000 Schweizer Franken.

Infolge dieses Urteils wurden alle Kostenübernahmen für die Behandlung von Myozyme® von den Krankenversicherern zurückgezogen und die EET bei Patienten mit dem *late-onset*-Phänotyp der GSDII unabhängig vom Gesundheitszustand gestoppt (Stand März 2011)! Ferner wurden auch Kostengutsprachen für die Behandlung anderer LSD wie des Morbus Niemann-Pick Typ C zurückgezogen oder verweigert, obwohl diese Erkrankung nicht Gegenstand des oben genannten Bundesgerichtsurteils war. Eine politische und gesellschaftliche Diskussion über die Kostenrationierung im Gesundheitswesen ist aus Sicht der Autoren somit unumgänglich, um nachvollziehbare und transparente Regelungen zumindest für die Patienten mit seltenen Krankheiten wie den LSD zu treffen, für die die überwiegend sehr teuren Medikamente entwickelt worden sind.

Korrespondenz:

Dr. Thomas Hundsberger
Klinik für Neurologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
thomas.hundsberger@kssg.ch

Literatur

- Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5(4):569–78.
- Hundsberger T, Hohl U, Erdely B, Rösler KM. Die Glykogenose Typ II. *Schweiz Arch Neurol Psychiat*. 2010;161(2):55–9.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68(2):99–109.
- Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *The Lancet*. 2008;372(9646):1342–53.
- Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of α -glucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New Engl J Med*. 2010;362(15):1396–406.