

Seltene Leber- erkrankungen

Prof. Dr. Claus Niederau

Em. Chefarzt

Katholisches Klinikum Oberhausen



Disclosures – Interessenkonflikte

Prof. Dr. Niederau

Honorare für Studien, Beratung und Vorträge
von Abbvie, Alexion, Biogen, Falk, Gilead, MSD,
Sanofi-Genzyme, Takeda-Shire

Definition seltener Erkrankungen Orphan (verwaist) Drug Designation

- Betroffene in der EU/EMA Region < 5 in 10.000
 < 1 in 2.000
- 6.000 unterschiedliche seltene Erkrankungen
- 80 % davon genetisch (vererbt)

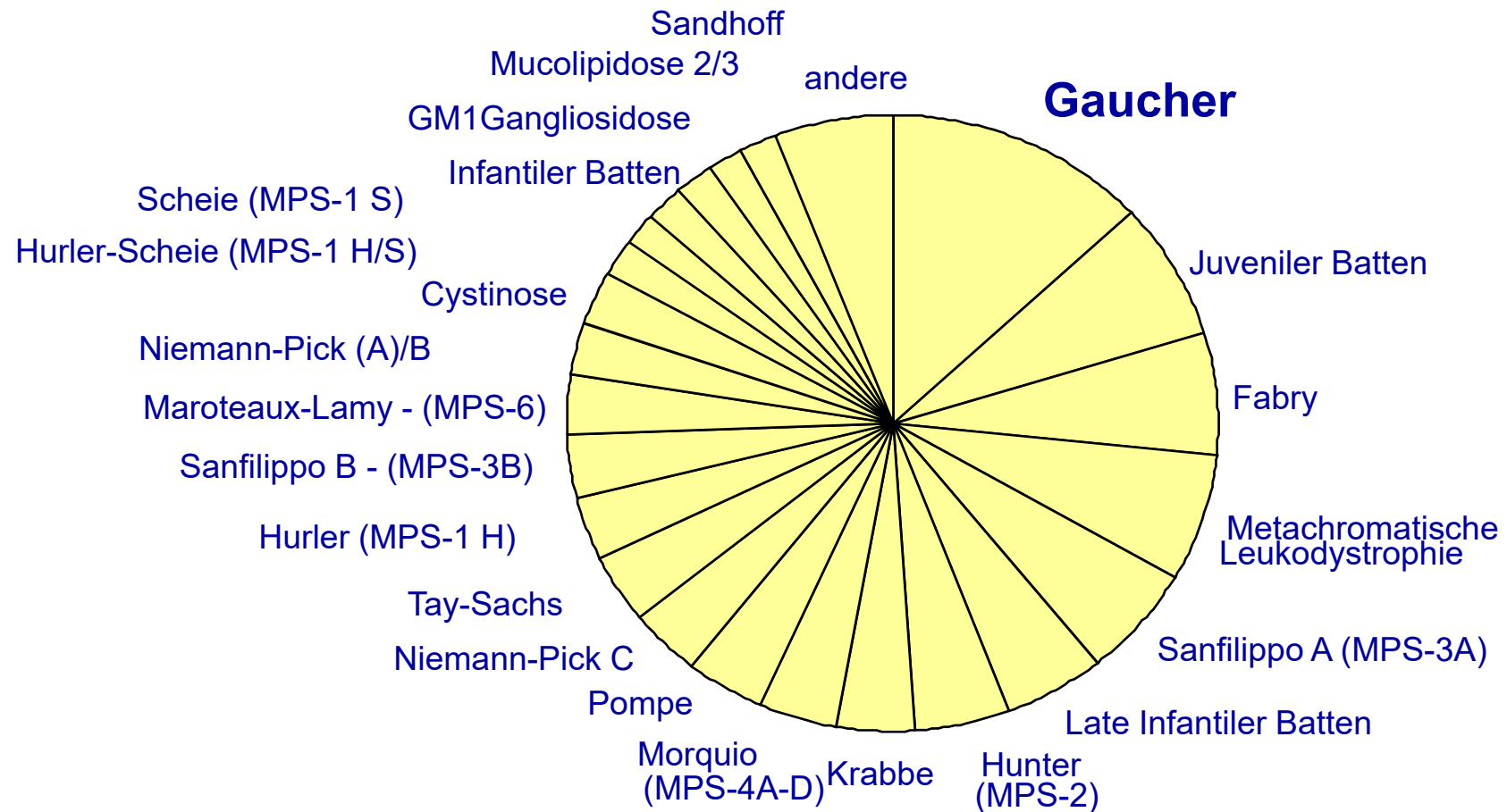
EU-Definition der Orphan Diseases

< 1 : 2.000 (515 Mio EU Bürger)

< 257.000 Gesamt-Betroffene in der EU

<u>Krankheit</u>	<u>Betroffene (EU)</u>
-	
PBC	200.000
HCC	77.000
M. Wilson	30.000
M. Gaucher	15.000
LAL-D	< 5.000

Beispiel für “Ultra” Orphan Diseases: Lysosomale Speicherkrankheiten



über 40 verschiedene lysosomale Speicherkrankheiten

REPLACEMENT THERAPY FOR INHERITED ENZYME DEFICIENCY — MACROPHAGE-TARGETED GLUCOCEREBROSIDASE FOR GAUCHER'S DISEASE

NORMAN W. BARTON, M.D., PH.D., ROSCOE O. BRADY, M.D., JAMES M. DAMBROSIA, PH.D.,
ADRIAN M. DI BISCEGLIE, M.D., SAMUEL H. DOPPELT, M.D., SUVIMOL C. HILL, M.D.,
HENRY J. MANKIN, M.D., GARY J. MURRAY, PH.D., ROBERT I. PARKER, M.D., CHARLES E. ARGOFF, M.D.,
RAJI P. GREWAL, M.D., KIAN-TI YU, M.D., AND COLLABORATORS*

Abstract *Background and Methods.* Gaucher's disease, the most prevalent of the sphingolipid storage disorders, is caused by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase (glucosylceramidase). Enzyme replacement was proposed as a therapeutic strategy for this disorder in 1966. To assess the clinical effectiveness of this approach, we infused macrophage-targeted human placental glucocerebrosidase (60 IU per kilogram of body weight every 2 weeks for 9 to 12 months) into 12 patients with type 1 Gaucher's disease who had intact spleens. The frequency of infusions was increased to once a week in two patients (children) during part of the trial because they had clinically aggressive disease.

Results. The hemoglobin concentration increased in

all 12 patients, and the platelet count in 7. Serum acid phosphatase activity decreased in 10 patients during the trial, and the plasma glucocerebroside level in 9. Splenic volume decreased in all patients after six months of treatment, and hepatic volume in five. Early signs of skeletal improvements were seen in three patients. The enzyme infusions were well tolerated, and no antibody to the exogenous enzyme developed.

Conclusions. Intravenous administration of macrophage-targeted glucocerebrosidase produces objective clinical improvement in patients with type 1 Gaucher's disease. The hematologic and visceral responses to enzyme replacement develop more rapidly than the skeletal response. (N Engl J Med 1991; 324:1464-70.)

- heute mehr als 10.000 Gaucher.Patienten gut behandelt
- sieben verschiedene Medikamente erhältlich

ERT, SRT und Chaperons bei LSD (Liste nicht vollständig)

Name	Jahre	Substanz	Krankheit
-----	-----	-----	-----
Ceredase	1991	Aglucerase	Gaucher
Cerezyme	1994	Imiglucerase	Gaucher
Replagal	2001	Agalsidase alfa	Fabry
Lumizyme	2001	Alglucosidase alfa	Pompe
Fabrazyme	2003	Agalsidase β	Fabry
Aldurazyme	2003	Laronidase	Mucopolysaccharidosis-I
Zavesca	2003	Miglustat	Gaucher
Naglazyme	2005	Galsulfase	Mucopolysacchridosis-VI
Myozyme	2006	Alglucosidase alfa	Pompe
Elaprased	2006	Idursulfase	Mucopolysaccharidosis-II
Zavesca	2009	Miglustat	Niemann Pick C
Vpriv	2010	Velaglucerase alfa	Gaucher
Elelyso	2012	Taliglucerase	Gaucher
Vimizim	2014	Elosulfase alfa	Morquio A
Cerdelga	2014	Eliglustat	M. Gaucher
Galafold	2016	Migalastat	M. Fabry
Nexviazyme	2021	Avalglucosidase alfa	M. Pompe

Nobelpreis 2006: Entdeckung der RNA-Interferenz



Photo: L. Cicero
Andrew Z. Fire



Photo: J. Mottern
Craig C. Mello

www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/summary/

Zulassung von mRNA Substanzen:

- **2019 mRNA Silencer für die Porphyrie**
- **2020 mRNA Impfstoffe**
- **2022 mRNA Silencer für α 1 ATD?**

Chemie-Nobelpreis 2020 für die „Gen-Schere“:

Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna



<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/summary/>

Zukünftige Gentherapien mit dieser Technik z.B. bei:

- **α 1 Antitrypsinmangel**
- **M. Wilson**
- **M. Gaucher**

Neue Medikamente absehbar für seltene Erkrankungen mit Leberbeteiligung:

- M. Wilson (Chelatoren)
- α 1 Antitrypsinmangel (mRNA, Genschere)
- ASMD (M. Niemann-Pick A/B) (ERT)
- Cholestasesyndrome (IBAT)
- u.a.

Orphan Drugs in der EU (seit 2000)

August 2021: 128 Orphan Drugs

**Einzelne Medikamente pro Patient teilweise sehr teuer,
aber insgesamt < 3 % des Medikamenten-Budgets in der EU.**

In Entwicklung > 2.000 weitere Arzneimittel mit Orphan Drug-Status.

Dieser Status bedeutet eine 10-j. Marktexklusivität nach Zulassung
(unabhängig vom Patentschutz).



Den Seltenen eine Stimme geben!

MENSCHEN MIT SELTENEN ERKRANKUNGEN BRAUCHEN UNS.



Deutsche Leberhilfe e.V.



Eva Luise Köhler



Prof. Dr. Rita Süßmuth

Erkennung seltener Erkrankung häufig um Jahre verzögert

- **Trocken-Blutkarten** zur Enzym-Bestimmung verschiedener LSD mit Leberbeteiligung und Splenomegalie, u.a. M. Gaucher, ASMD und LAL-D (einfach, gut versendbar, verlässlich)
- Bei auffälligen Befunden Genetik aus derselben Probe möglich (nach Einverständnis des Patienten)

