Seltene Leber-erkrankungen

Prof. Dr. Claus Niederau

Em. Chefarzt
Katholisches Klinikum Oberhausen

www.kunstniederau.de

Disclosures – Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Claus Niederau

Honorare für Studien, Beratung und Vorträge von

Abbvie, Alexion, Falk, Gilead, MSD, Sanofi, Takeda-Shire

EU-Definition seltener Erkrankungen

Orphan Drug Designation

- **weniger als 1 Betroffener pro 2.000 Einwohner**
- 6.000 unterschiedliche seltene Erkrankungen
- 80 % davon genetisch (vererbt)

s. FDA und EMA Websites

EU-Definition der Or

vererbter Defekt (Gen-Mutation)

↓

Mangel/Defekt eines Enzyms oder Transporters

↓

Stoffwechselprodukt kommt aus Zelle nicht mehr heraus

↓

Zellspeicherung schädigt Organe (Leber etc.)

	5.000
LAL-D	< 5.000
PFIC	< 5.000

www.ema.europa.eu; 2020

Hämochromatose	**> 200.000**
α1-Antitrypsinmangel	150.000
M. Wilson	30.000
M. Gaucher	15.000
ASMD	5.000
LAL-D	< 5.000
PFIC	< 5.000

Hämochromatose

•Eisenspeicher-Krankheit
•Gen häufig, Krankheit seltener
•bisher Eisen mit Aderlässen entfernt

ist eine Hepcidin-Mangelkrankheit
neue Therapie: Hepcidin ersetzen (Rusfertide)

neue EASL-Leitlinie
•Transferrinsättigung wichtiger als Ferritin
•Leberfibrose nicht-invasiv messen (Elastographie)

Hämochromatose	> 200.000
α1-Antitrypsinmangel	**150.000**
M. Wilson	30.000
M. Gaucher	15.000
ASMD	5.000
LAL-D	< 5.000
PFIC	< 5.000

α1 - Antitrypsinmangel

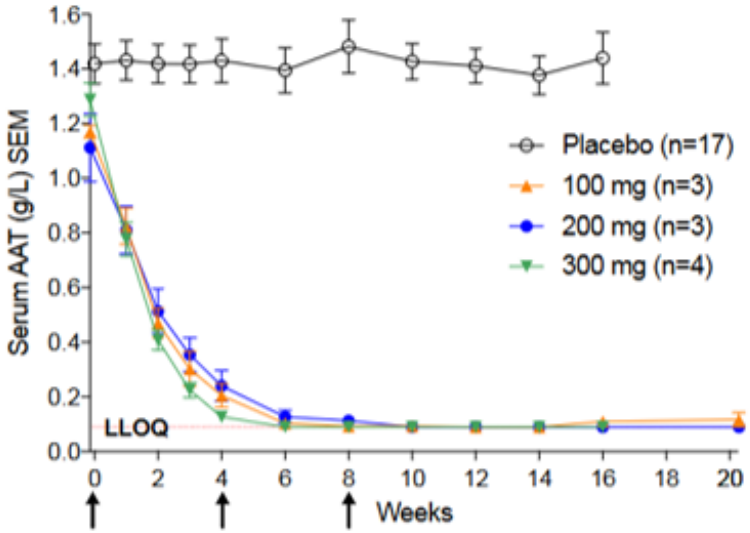
- in der Lunge Mangelkrankheit
  (es fehlt α1-Antitrypsin, das ersetzt werden kann)
- in der Leber Speicherkrankheit (zuviel PiZZ)

neue Therapie: siRNA hemmt PiZZ-Synthese (Fazisiran)

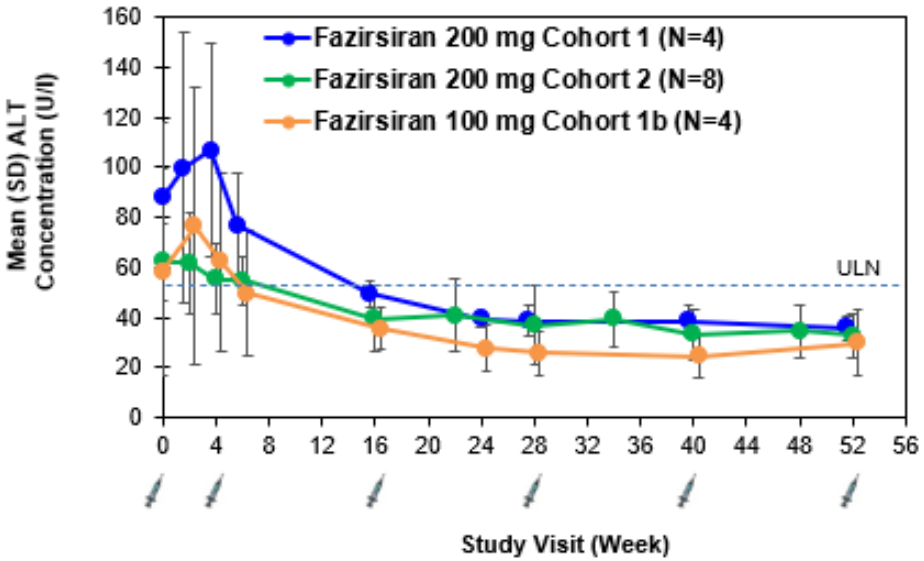
siRNA Givosiran bei Porphyrie schon zugelassen

Fazirsiran senkt PiZZ und Leberwerte (z.B. GPT)

Serum-PiZZ



Serum-GPT

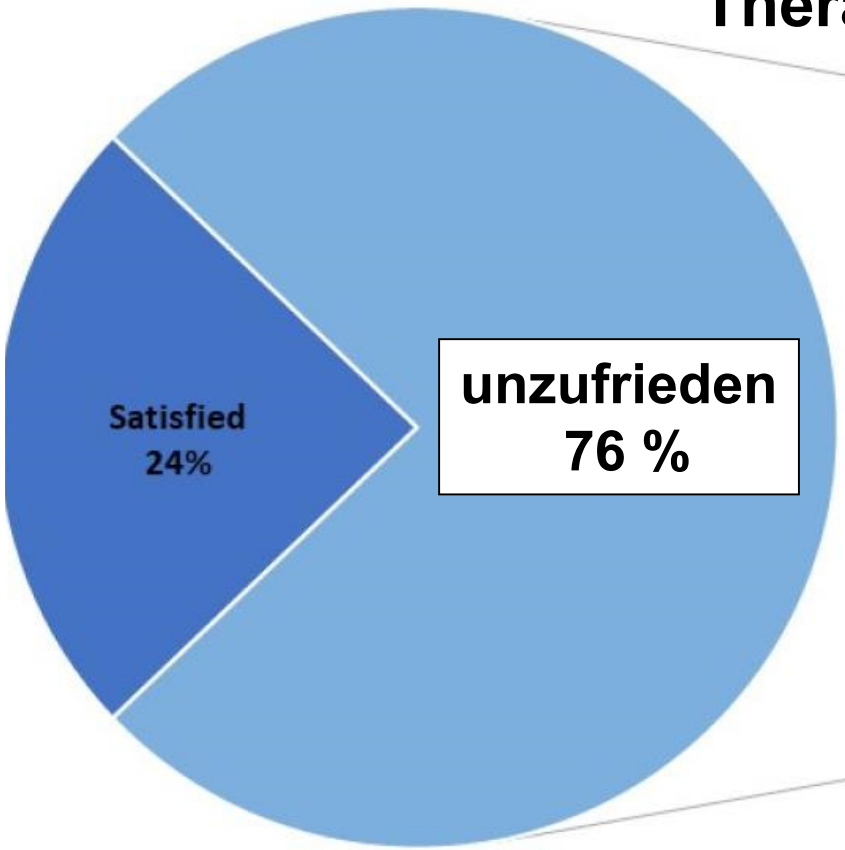


Strnad P et al. N Engl J Med 2022; 387:514-524.

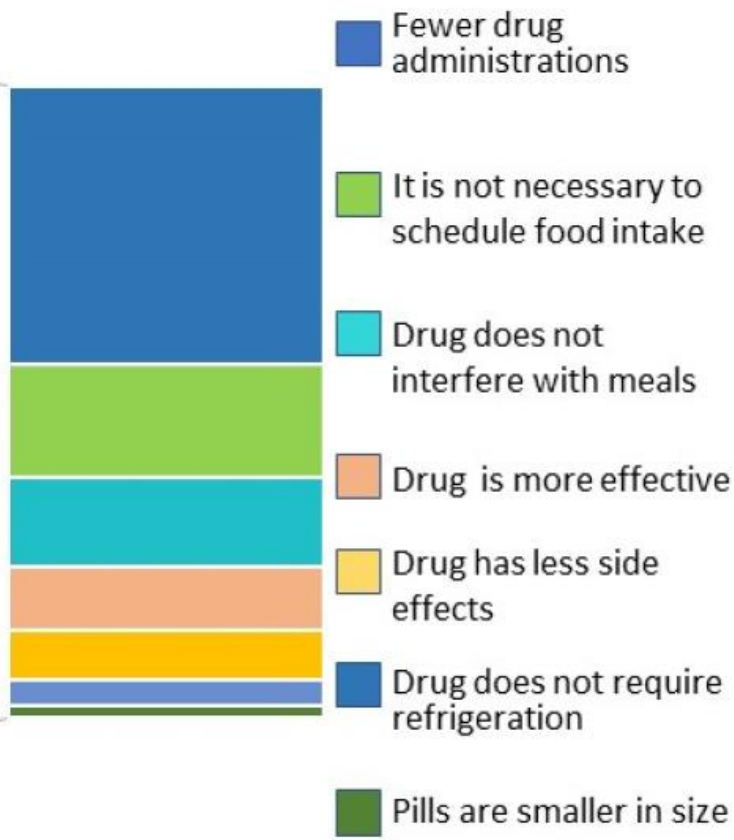
Hämochromatose	> 200.000
α1-Antitrypsinmangel	150.000
M. Wilson	**30.000**
M. Gaucher	15.000
ASMD	5.000
LAL-D	< 5.000
PFIC	< 5.000

Patienten-Zufriedenheit von 125 Wilson-Patienten in Italien

mit aktueller Therapie



Wünsche an bessere Therapie



Zuin M et al. ILC 2021; PO 1522.

D-Penicillamin, Trientine (und Zink)…

- können neurologische Schäden oft nicht befriedigend bessern
- D-Penicillamin oft mit Nebenwirkungen
- Trientine nur bei D-Penicillamin-Unverträglichkeit indiziert und teuer
- Zink bei Patienten mit Beschwerden und kombiniert mit Chelator nicht empfohlen

alternative bzw. bessere Therapien wären von großer Bedeutung:

- **Tetra-Thio-Molybdat (WTX101, ALXN1840) als neuer Chelator in Entwicklung**
- **cheliert Kupfer über die Galle, wirksamer als die bisherigen Chelatoren !?**

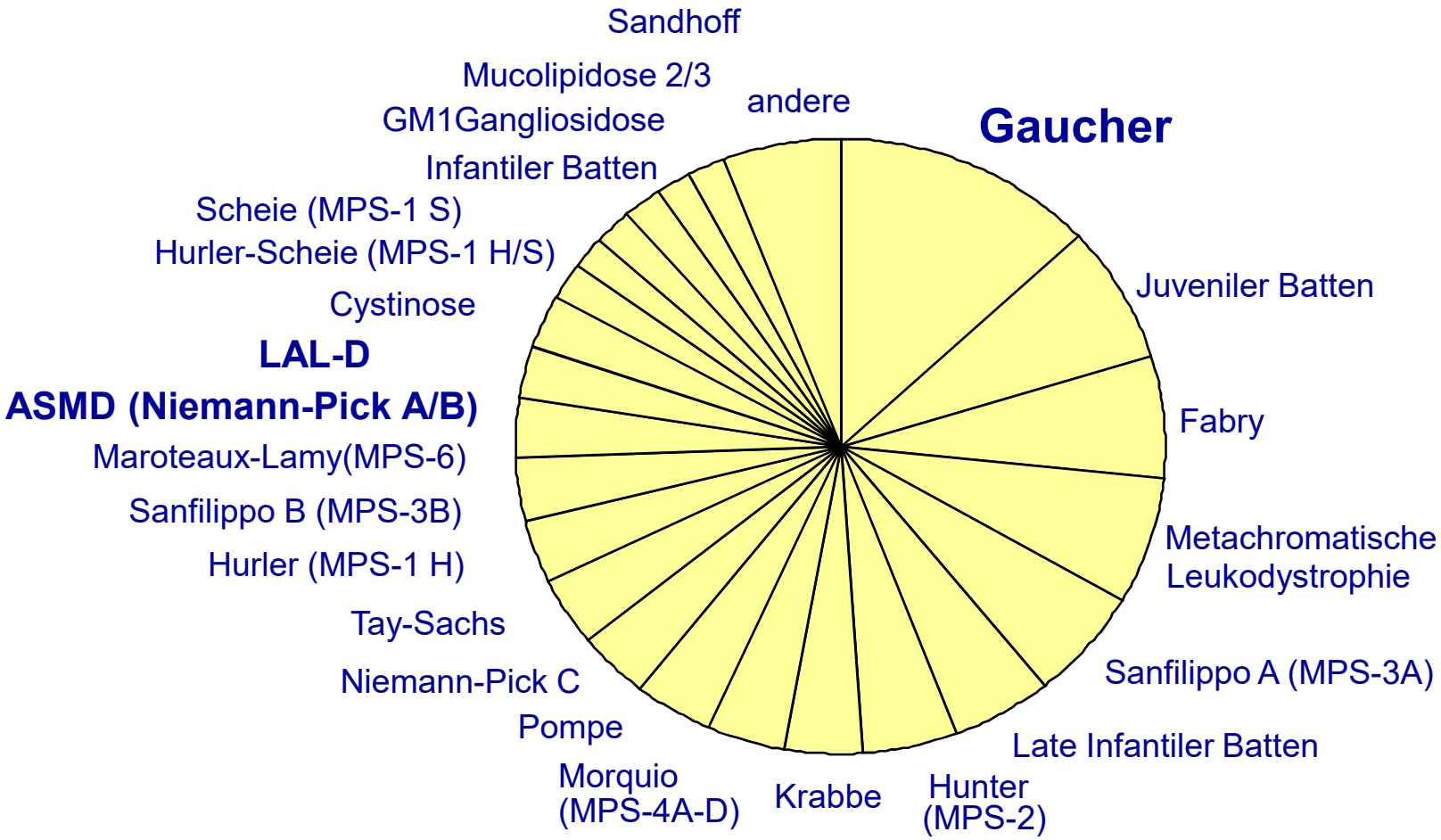
Hämochromatose	> 200.000
α1-Antitrypsinmangel	150.000
M. Wilson	30.000
M. Gaucher	**15.000**
ASMD	**5.000**
LAL-D	**< 5.000**
PFIC	< 5.000

Lysosomale Speichererkrankungen

Lysosom ist Zellorganelle, die Produkte abbaut; der Abbau geschieht meist durch Enzyme

Beispiel für “Ultra” Orphan Diseases:

mehr als 40 lysosomale Speicherkrankheiten



Niederau C. Lysosomale Speichererkrankungen. In: Referenzwerk für Hämatologie. Kreuzer et al. (Hrsg.). Thieme Verlag Stuttgart 2017

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**

Niemann-Pick-Erkrankungen Typ A und B = ASMD Typ A und B

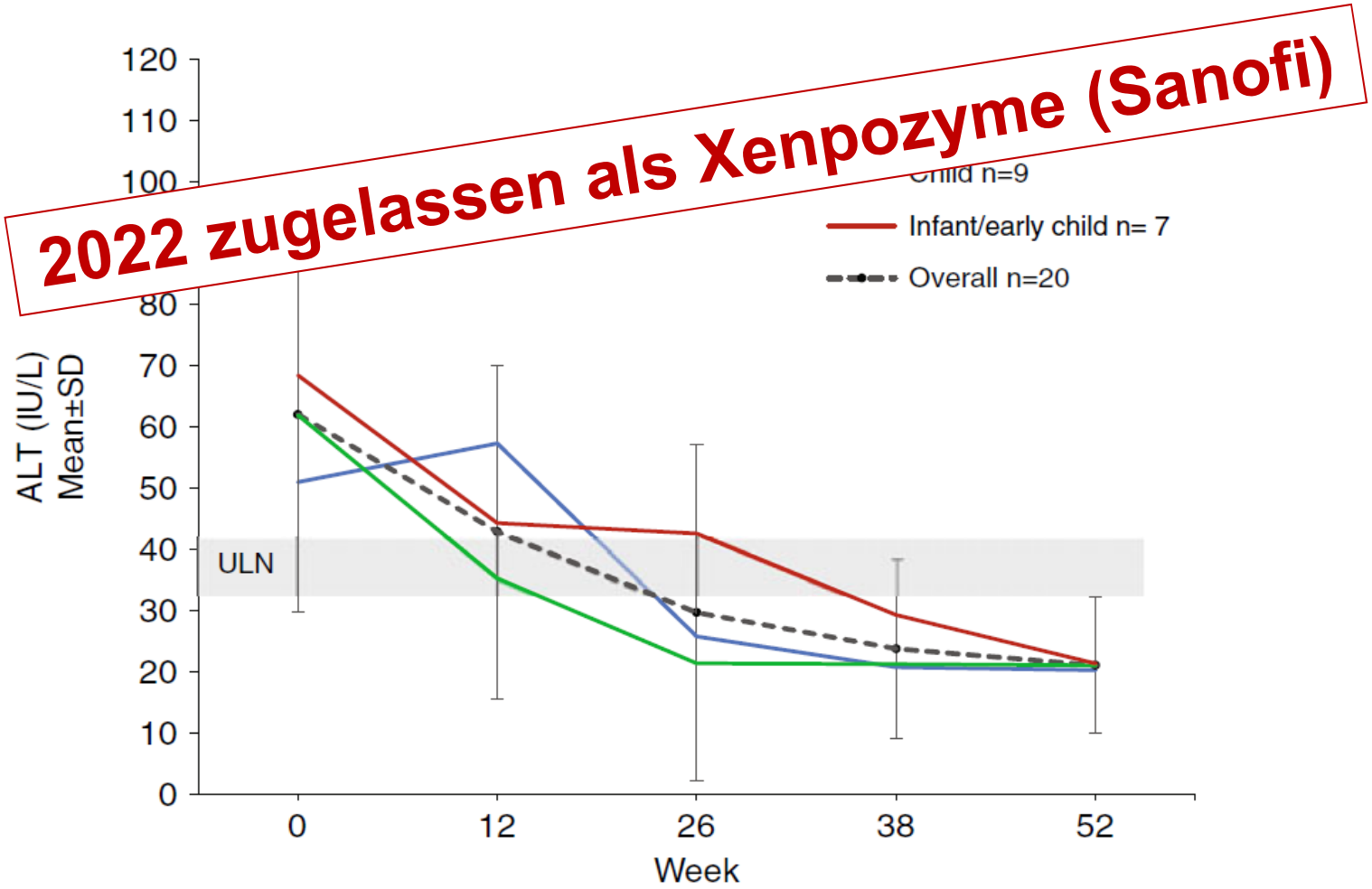
- **ASMD = Acid Sphingo-Myelinase Deficiency**
  vererbter Mangel an saurer Sphingomyelinase

- **Speicherung des nicht abgebauten Sphingomyelin mit Leber-Milzbefall, neurologischen Komplikationen sowie Lungen- und Knochenbeteiligung**

- **der Leberbefall kann zur Zirrhose führen**

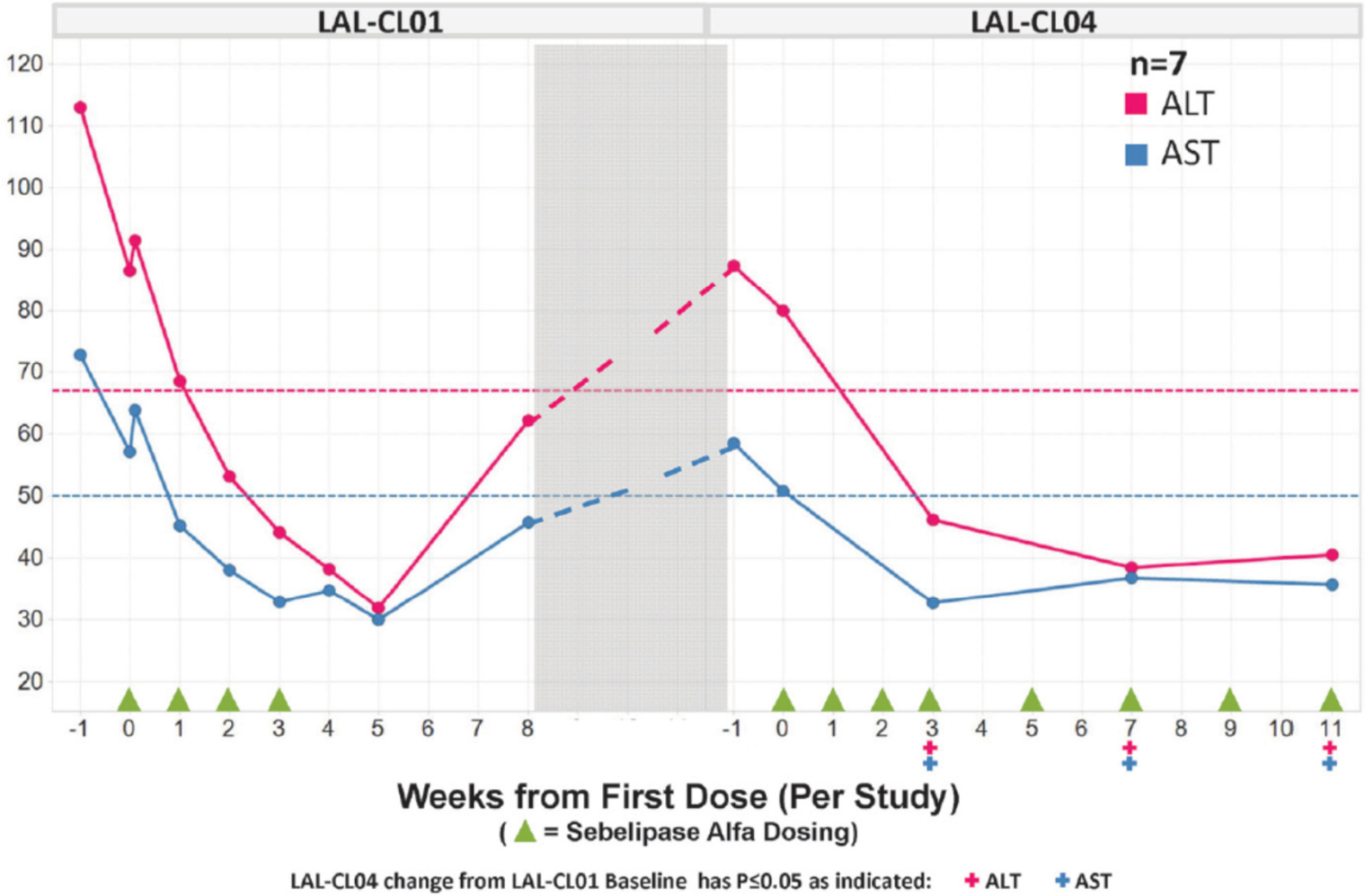
- **deutlich eingeschränkte Lebenserwartung, bisher keine spezifische Therapie**

GPT (U/L) unter Olipudase bei ASMD



Genet Med 2021 Apr 19. doi: 10.1038/s41436-021-01156-3.

Enzym-Ersatz-Therapie mit Sebelipase bei LAL-D
(LAL-D = Lysomal Acid Lipase Deficiency)



Sebelipase, Handelsname Kanuma (Alexion) seit 2015 zugelassen

Balwani M. et al. Hepatology 2013;58:950-7

Orphan Drugs bei lysosomalen Speichererkrankungen

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
Elaprase	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
Kanuma	2015	Sebelipase	LAL-D
Galafold	2016	Migalastat	M. Fabry
Nexviazyme	2021	Avalglucosidase alfa	M. Pompe
Xenpozyme	2022	Olipudase	ASMD

Niederau C. Lysosomale Speichererkrankungen. In: Referenzwerk für Hämatologie. Kreuzer et al. (Hrsg.). Thieme Verlag Stuttgart 2017

Erkennung seltener Erkrankung häufig um Jahre verzögert

- **Trocken-Blutkarten** zur Enzym-Bestimmung bei lysosomalen Speicher-Erkrankungen 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)

www.wikipedia.org

Niederau C. Lysosomale Speichererkrankungen. In: Referenzwerk für Hämatologie. Kreuzer et al. (Hrsg.). Thieme Verlag Stuttgart 2017

Hämochromatose	> 200.000
α1-Antitrypsinmangel	150.000
M. Wilson	30.000
M. Gaucher	15.000
ASMD	5.000
LAL-D	< 5.000
PFIC	**< 5.000**

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

- schon krank in früher Kindheit
- schlimmer Juckreiz
- Leberzirrhose, Transplantation, Tod

Hemmstoffe des Ilealen Gallensäure-Transporters

IBAT = Ileal Bile Acid Transporter

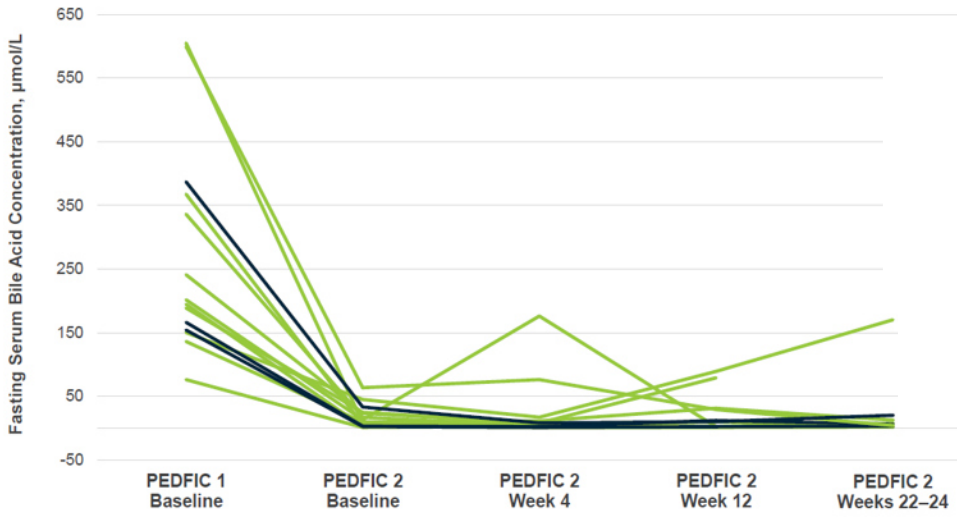
- **Odevixibat 2021 von der EMA als Orphan-Drug bei PFIC zugelassen** (Bylvay®, Firma Albireo). Einmal täglich 40 µg/kg oral als Kapsel oder Granulat.

- weitere IBAT-Präparate in Entwicklung:
  - Odevixibat und Maralixibat bei ALGS bzw. PFIC in Phase 2/3-Studien
  - Linerixibat, Volixibat und Elobixibat in Phase 1/2-Studien bei NASH, PSC und PBC

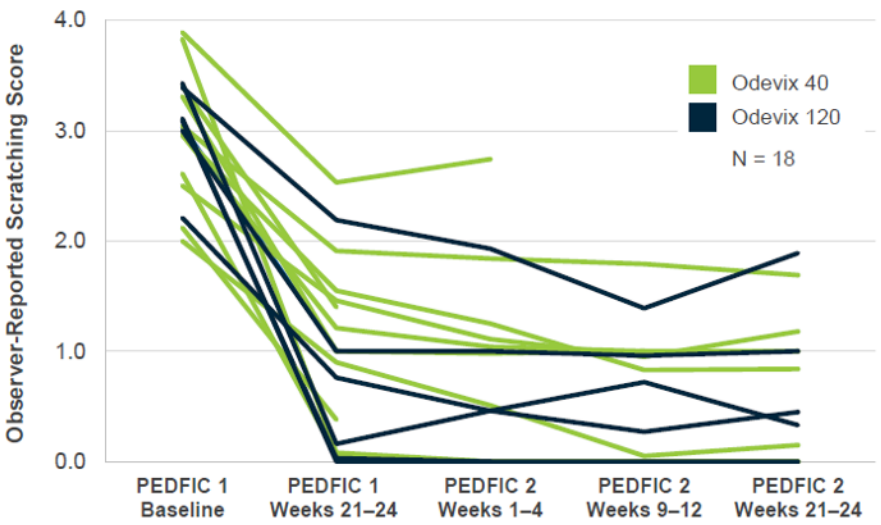
mofifiziert nach: https://ir.albireopharma.com/static-files/135001b0-3e8b-4507-ad27-6d253fc7a7df

Odevixibat in Phase 3-Studien bei PFIC

auf Serum-Gallensäuren



auf Juckreizscore



da Wirkung im Darm, nur milder Durchfall als Nebenwirkung

mofifiziert nach: https://ir.albireopharma.com/static-files/135001b0-3e8b-4507-ad27-6d253fc7a7df

Facit:

Man sollte auch nach seltenen Lebererkrankungen suchen, da man viele von ihnen heute gut behandeln kann.