

ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency)

1
PUNKT
BAK-zertifiziert

Einleitung und Zielsetzung

Bei dem sauren Sphingomyelinase-Mangel (ASMD = Acid Sphingomyelinase Deficiency) handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche lysosomale Speicherkrankheit, die früher unter dem Namen Morbus Niemann-Pick Typ A, A/B und B bekannt war und auch heute noch oft so bezeichnet wird. Je nach Ausprägung leiden Betroffene meist an einer Vergrößerung der Milz und Leber, einer Verzögerung von Wachstum und Entwicklung sowie einer verminderten Anzahl an Thrombozyten.

Die folgende Fortbildung soll das Krankheitsbild von ASMD und dessen Therapie vorstellen. Darüber hinaus werden Hinweise zur Beratung und Information der Betroffenen und ihrer Angehörigen in der Apotheke gegeben.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte der Autorin, sie ist angestellte medizinisch-wissenschaftliche Redakteurin bei der DAP Networks GmbH. Die DAP Networks GmbH hat für die Erstellung dieser Fortbildung finanzielle Unterstützung sowie Informationsmaterialien der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH erhalten und setzt derzeit auch weitere Maßnahmen mit dieser Firma um.



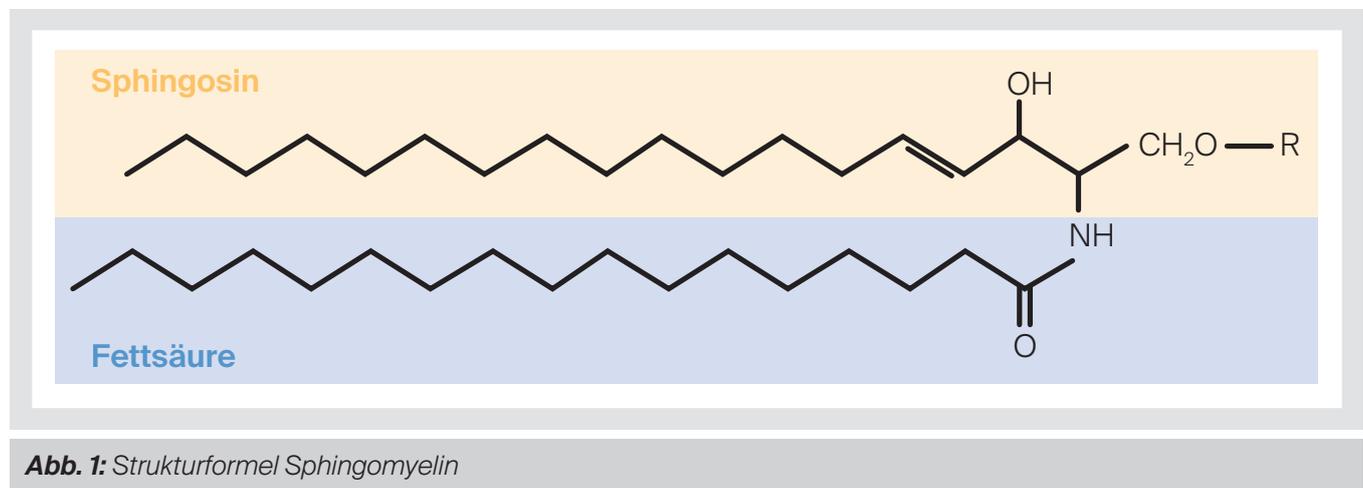
1 Grundlagen

1.1 Krankheitsbild

Bei dem sauren Sphingomyelinase-Mangel (ASMD = **A**cid **S**phingomyelinase **D**eficiency) handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche lysosomale Speicherkrankheit, die früher unter dem Namen Morbus Niemann-Pick Typ A, A/B und B bekannt war und auch heute noch oft so bezeichnet wird. Die Krankheit tritt – u. a. je nach Restenzymaktivität der ASM – in unterschiedlichen Ausprägungen auf, weshalb zwischen einer infantil-neuroviszeralen (ASMD Typ A) und einer chronisch-viszeralen Form (ASMD Typ B) sowie einer chronisch-neuroviszeralen Mischform (ASMD Typ A/B) differenziert wird.^{1,2} Je nach Krankheitstyp treten bei den Betroffenen unterschiedliche Symptome auf. So kommt es meist zu einer Vergrößerung der Milz und Leber, einer Verzögerung von Wachstum und Entwicklung sowie einer verminderten Anzahl an Thrombozyten.

ASMD ist eine seltene Stoffwechselkrankheit, die durchschnittlich mit einer Verzögerung von ca. 5 Jahren diagnostiziert wird.³ Sie wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt bei 0,25 (ASMD Typ A) bzw. 0,4 (ASMD Typ B) pro 100.000 Geburten auf (basierend auf europäischen Daten).⁴ Auch wenn ASMD verschiedene Ethnizitäten betreffen kann, wird ASMD Typ A gehäuft bei Personen mit jüdisch-ashkenasischer Herkunft beobachtet.^{5,6}

1.2 Pathophysiologie



Sphingomyeline sind langkettige Phospholipide, die zwei hydrophobe Kohlenwasserstoffketten und einen hydrophilen Kopf besitzen (siehe Abb. 1). Sie haben somit einen amphiphilen Charakter und sind ein wichtiger Baustein der doppelschichtigen Zellmembran. Zu den Sphingomyelinasen gehört eine Gruppe von Enzymen, die Sphingomyelin abbauen und so zur Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase beitragen. Durch den Abbau entstehen Phosphorylcholin und Ceramid, das u. a. eine wichtige Rolle in der Signalweiterleitung spielt (siehe Abb. 2).^{7,8} Je nach pH-Wert unterscheidet man zwischen neutralen, sauren und basischen Sphingomyelinasen, wobei ein Mangel der sauren Sphingomyelinase zur Ausbildung von ASMD führt.

ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency)

Die Krankheit wird durch eine Mutation im **SMPD1**(sphingomyelin phosphodiesterase 1)-Gen verursacht, wobei der Schweregrad der Erkrankung auch von der Art der **SMPD1**-Mutation abhängt.⁸ Nichtmetabolisiertes Sphingomyelin sammelt sich daraufhin in den Hepatozyten und den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems an, wodurch es zu erheblichen Organschäden – insbesondere in Leber, Milz und Lunge – und in schweren Fällen auch zu neuropathischen Schäden kommt, die lebensbedrohlich sein können.¹

Monozyten-Makrophagen-System

Das Monozyten-Makrophagen-System, auch mononukleär-phagozytäres System genannt, ist ein Teil des Immunsystems, das alle Körperzellen umfasst, die zur Phagozytose und Speicherung von Stoffen fähig sind. Seine Aufgabe besteht insbesondere in der Phagozytose, Zytotoxizität, Immunregulation und Synthese verschiedener Substanzen.⁹

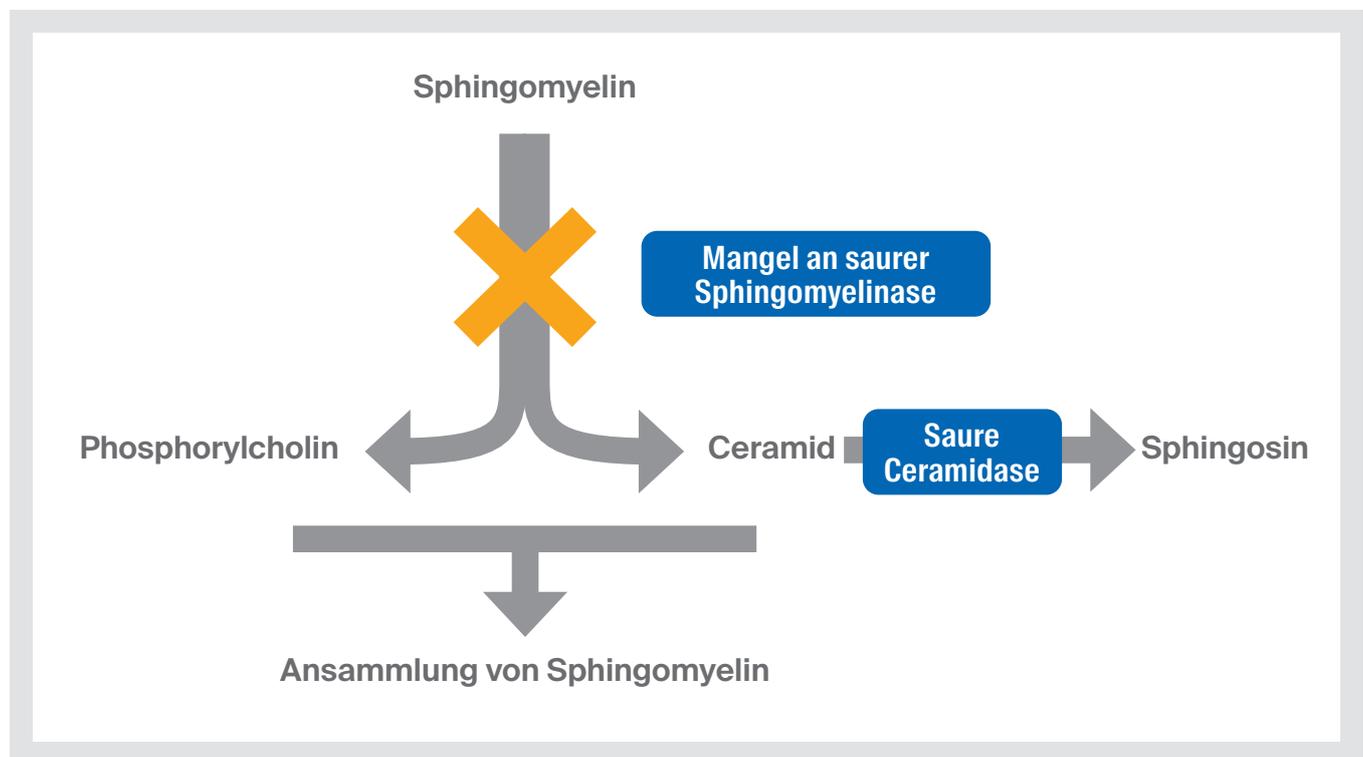


Abb. 2: Mangel an saurer Sphingomyelinase^{7,10}

1.3 Klinik der ASMD-Typen

Man unterscheidet zwischen drei verschiedenen ASMD-Krankheitstypen (siehe Tab. 1), die alle durch eine Mutation im **SMPD1**-Gen ausgelöst werden. Dazu zählt die infantil-neuroviszerale ASMD (ASMD Typ A), die chronisch-neuroviszerale ASMD (ASMD Typ A/B) und die chronisch-viszerale ASMD (ASMD Typ B). Die Übergänge zwischen den einzelnen Formen sind fließend, wobei es sich bei ASMD Typ A um die schwerste Form handelt. So kommt es bei erkrankten Säuglingen – zusätzlich zu Organschädigungen – zu einer schweren Beteiligung des zentralen Nervensys-

ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency)

tems, sodass die psychomotorische Entwicklung nach 12 Monaten stoppt und anschließend eine Neurodegeneration einsetzt. Die Lebenserwartung bei ASMD Typ A liegt bei nur 2–3 Jahren. Die chronisch-viszerale Form (Typ B) tritt hingegen erst später im Leben auf und betrifft vorwiegend viszerale Organe mit nur geringer oder gar keiner Beteiligung des zentralen Nervensystems. Sie zeichnet sich vor allem durch eine vergrößerte Leber und Milz, nachlassende Leber- und Lungenfunktion sowie Osteopenie und Dyslipidämie aus. Betroffene können das Erwachsenenalter erreichen. Bei ASMD Typ A/B handelt es sich um eine Mischform aus beiden Typen, wobei die Symptombildung stark variieren kann, es aber in jedem Fall zu einer Beteiligung des zentralen Nervensystems kommt.¹¹

	ASMD Typ A (infantil-neuroviszerale ASMD) ¹²	ASMD Typ A/B (chronisch-neuroviszerale ASMD) ^{3, 5, 13}	ASMD Typ B (chronisch-viszerale ASMD) ^{3, 13, 14}
Erste Symptome	Kurz nach der Geburt	Säuglingsalter bis Kindheit	Kindheit bis Erwachsenenalter
Phänotyp	Schnell fortschreitende, schwere viszerale Manifestationen, schwere Neurodegenerationen	Fortschreitende, variable viszerale Manifestation, variable Neurodegeneration	Fortschreitende, variable viszerale Manifestation, geringe oder keine neurologische Beeinträchtigung
Symptome	Vergrößerung von Leber und Milz, wiederkehrende Atemwegsinfektionen, Atemwegserkrankungen, Kurzatmigkeit, Dyslipidämie, Herzklappenerkrankungen, Atherosklerose, Thrombozytopenie, Erbrechen, neurodegenerative Entwicklungsstörungen, „kirschroter Fleck“ im Auge	Vergrößerung von Leber und Milz, wiederkehrende Atemwegsinfektionen, Atemwegserkrankungen, Kurzatmigkeit, Dyslipidämie, Herzklappenerkrankungen, Atherosklerose, Thrombozytopenie, Knochen- und Gelenkschmerzen, Wachstumsverzögerung, verzögerte Pubertät, Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Ataxie, periphere Neuropathie	Vergrößerung von Leber und Milz, wiederkehrende Atemwegsinfektionen, Atemwegserkrankungen, Kurzatmigkeit, Dyslipidämie, Herzklappenerkrankungen, Thrombozytopenie, Knochen- und Gelenkschmerzen, Wachstumsverzögerung, verzögerte Pubertät
Lebenserwartung	2–3 Jahre	Kindes- bis frühes Erwachsenenalter	Kindes- bis spätes Erwachsenenalter
Häufigste Todesursache	Ateminsuffizienz, Multiorganversagen	Ateminsuffizienz, Lebererkrankungen, mögliche Komplikationen nach einer Lebertransplantation, Folgen der Neurodegeneration	Atemwegserkrankungen, Lebererkrankungen und Blutungen

Tab. 1: Klinik der ASMD-Typen

In der Vergangenheit wurden ASMD Typ A, A/B und B mit der Niemann-Pick-Krankheit Typ C zusammengefasst, die allerdings auf eine Mutation im *NPC1*- oder *NPC2*-Gen zurückgeht und sich in der Pathophysiologie und Prognose unterscheidet (siehe Abb. 3). Gemeinsamkeiten gibt es jedoch bei den klinischen Merkmalen, zu denen die Vergrößerung der Leber und Milz, die Verzögerung bei der motorischen Entwicklung und die Hypotonie in der infantilen Form gehören.^{1,15}

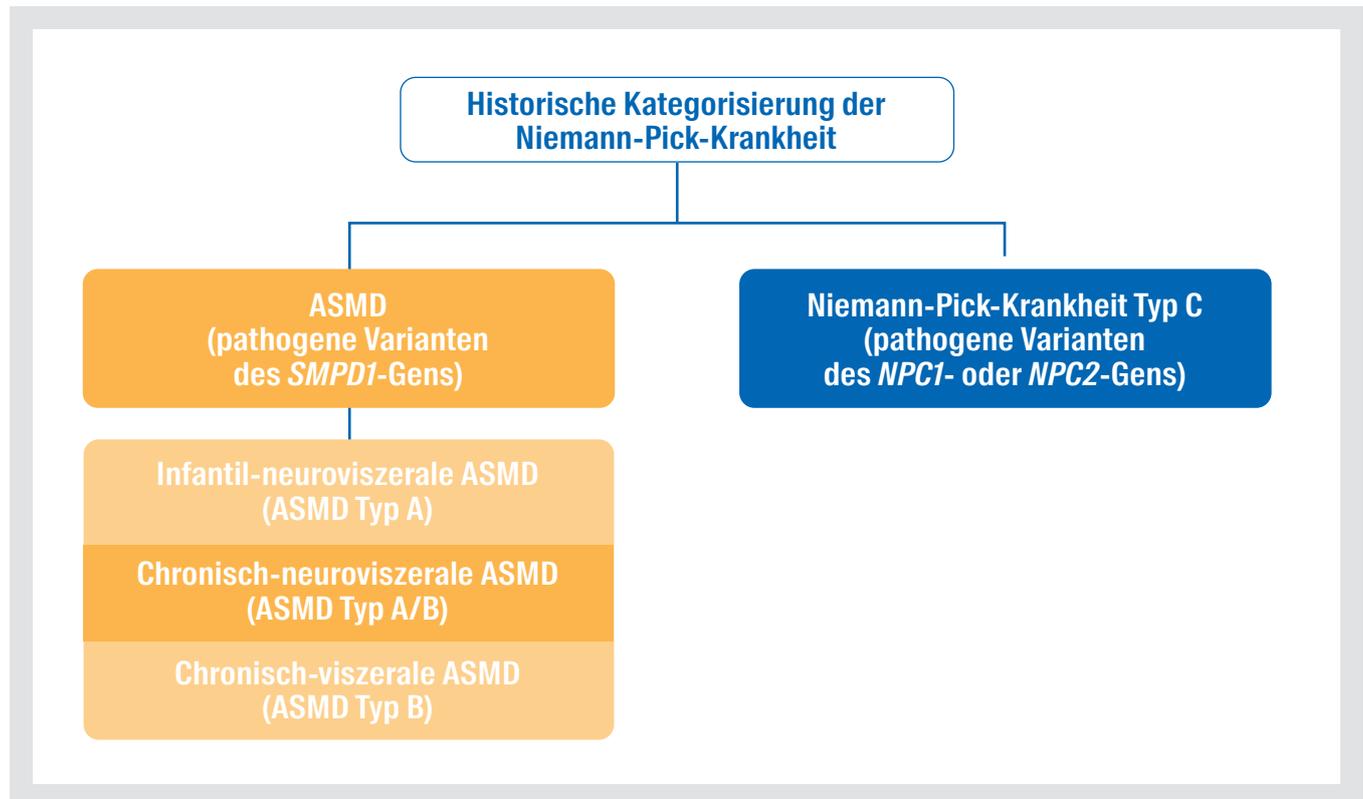


Abb. 3: ASMD und Niemann-Pick-Krankheit

1.4 Symptome

ASMD tritt in drei Krankheitstypen auf, deren Übergänge jedoch fließend sind und auf der Restaktivität der ASM basieren. Am häufigsten tritt der chronisch-viszerale ASMD-Typ B auf, bei dem es im Kindesalter zu Beginn zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen kommt und die Kinder meist durch einen vergrößerten Bauch (Hepatosplenomegalie) auffallen.

Dabei können folgende Organe betroffen sein:^{1,2}

- **Milz und Leber:** Die Vergrößerung der Milz und Leber (Hepatosplenomegalie) tritt bei über 90 % der Patienten auf und wird oft durch Leberfunktionsstörungen begleitet. Insbesondere das starke Anschwellen der Milz um das Vielfache ihres normalen Volumens führt dabei zu dem bei Kindern charakteristisch vorgewölbten Bauch.
- **Lunge:** Es kommt zu einer fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion, häufigen Atemwegsinfektionen und interstitiellen Lungenerkrankungen (> 80 % als radiologischer Befund). Diese umfassen verschiedene Lungendefekte, die das Zwischengewebe der Lunge (Interstitium) und die Lungenbläschen betreffen. Lungenerkrankungen sind die häufigste Todesursache bei ASMD Typ B.
- **Blut:** Thrombozytopenien, Anämien und Leukopenien führen häufig zu Blutergüssen, sodass Blutungen die dritthäufigste Todesursache sind.

ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency)

- **Knochen:** Oft treten Rücken- und Gelenkschmerzen sowie Osteoporose und Osteopenien auf.
- **Zentrales Nervensystem:** Bei ASMD Typ B kommt es nur selten zu neuronalen Beeinträchtigungen und es tritt keine Neurodegeneration auf. Anders sieht es jedoch bei ASMD Typ A und Typ A/B aus: Bei ASMD Typ A treten erste neurologische Symptome meist innerhalb des ersten halben Jahres auf und die Entwicklung der Kinder stoppt im Alter von 10 Monaten. Anschließend kommt es zu einer raschen Neurodegeneration, wodurch bereits erworbene Fähigkeiten wieder verlernt werden. Bei der Mischform ASMD Typ A/B schreitet der Prozess langsamer voran und es kommt zu Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie), verzögerten motorischen Entwicklungen und Lernschwierigkeiten.
- **Augen:** Bei ASMD Typ A und A/B kann sich einige Monate nach der Geburt ein charakteristischer kirschroter Fleck in der Makula bilden.

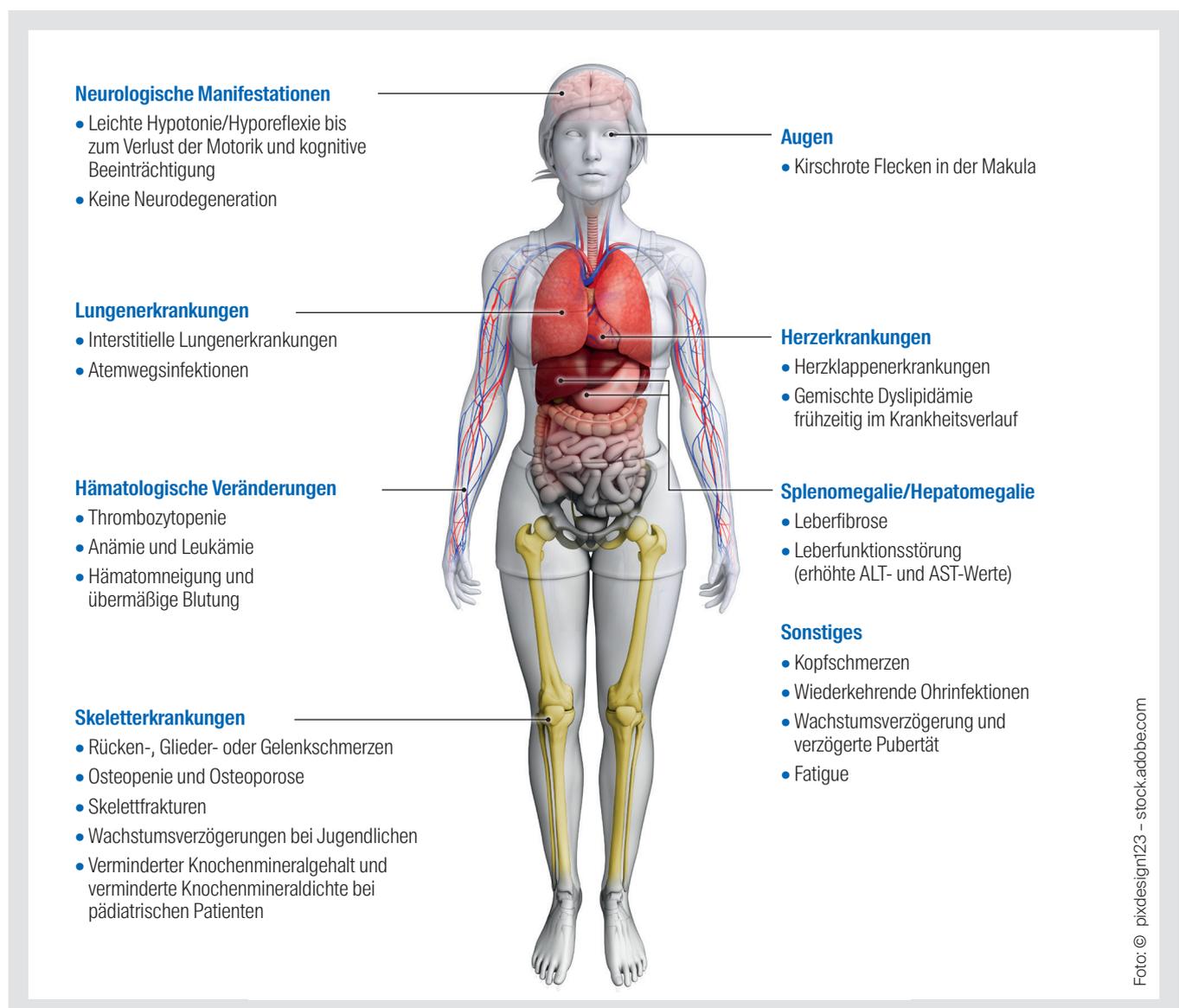


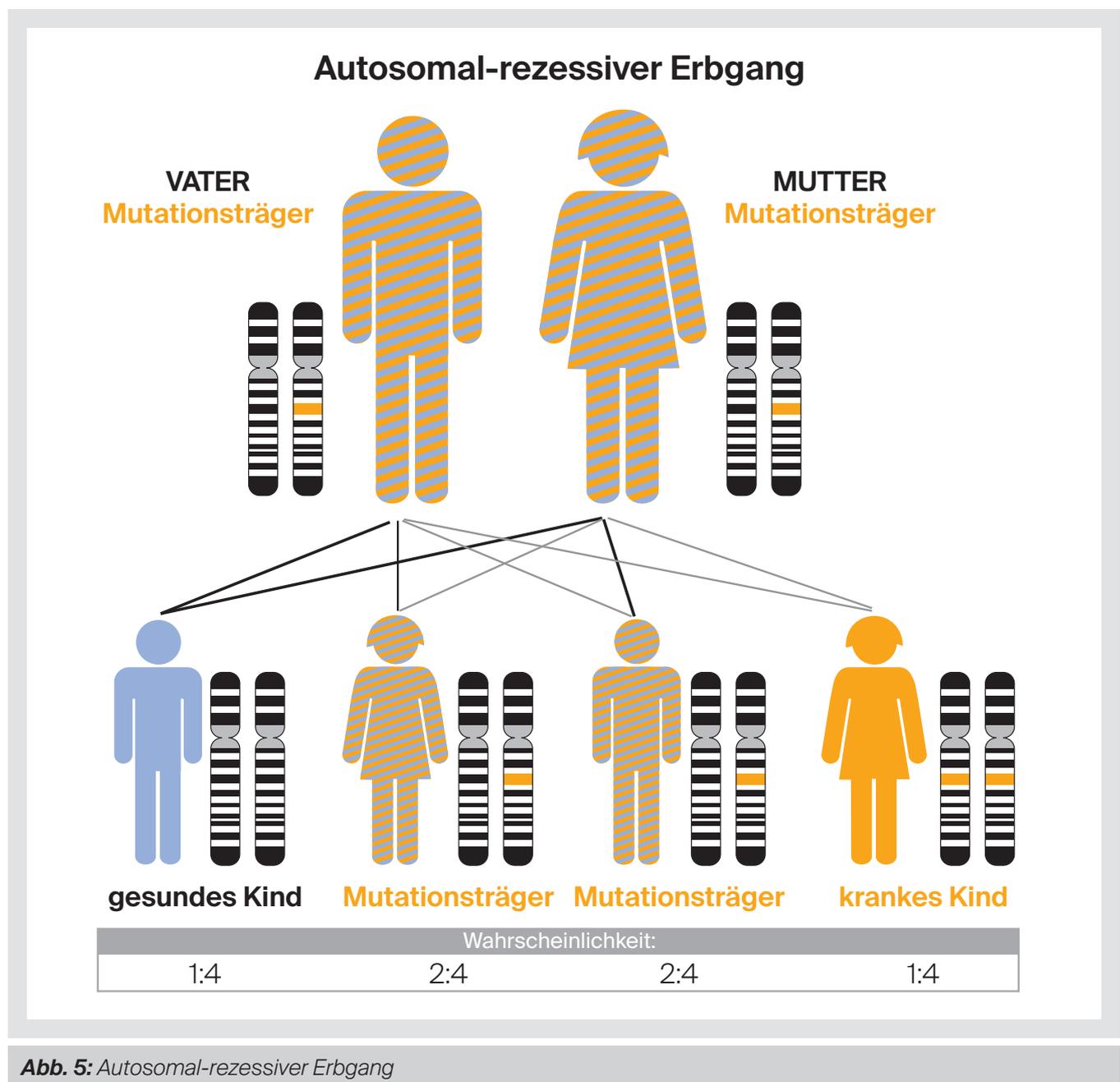
Abb. 4: Häufige Symptome von ASMD Typ B;² ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase

1.5 Vererbung

ASMD wird autosomal-rezessiv vererbt. Ein Kind kann also erkranken, wenn es durch beide Eltern ein verändertes Allel auf beiden homologen Autosomen erhalten hat.

Sind beide Eltern Träger eines fehlerhaften Gens (und damit gesund), ergeben sich für das Kind folgende Möglichkeiten (siehe Abb. 5):¹¹

- Mit 25%iger Wahrscheinlichkeit ist es gesund und trägt kein fehlerhaftes Gen.
- Mit 50%iger Wahrscheinlichkeit ist es gesund, aber Träger eines fehlerhaften Gens.
- Mit 25%iger Wahrscheinlichkeit erkrankt es.



2 Diagnostik und Therapie

2.1 Diagnostik

Da es sich bei ASMD um eine seltene Erkrankung handelt, dauert es oft lange, bis eine finale Diagnose gestellt werden kann. So vergehen vom ersten Arztbesuch bis zur finalen Diagnosestellung im Schnitt 5 Jahre.³ Oft werden die Symptome auf andere lysosomale Speicherkrankheiten oder maligne hämatologische Erkrankungen zurückgeführt, da diese ähnliche Symptome aufweisen können (siehe Kapitel 2.1.1 Differentialdiagnosen). Bei Verdacht auf ASMD ist daher zunächst eine differentialdiagnostische Abklärung nötig. Nachgewiesen werden kann die Krankheit anschließend über eine verminderte Enzymaktivität der sauren Sphingomyelinase (< 10% von gesunden Kontrollen) in Lymphozyten im peripheren Blut (Trockenblut). Dafür werden einige Tropfen EDTA-Blut auf eine Trockenblutkarte gegeben, an der Luft trocknen gelassen und anschließend zur Untersuchung in ein Labor geschickt. Darüber hinaus empfiehlt es sich, anschließend eine Gensequenzierung des *SMPD1*-Gens durchzuführen, da sich so bei einigen Varianten der Verlauf voraussagen lässt.¹

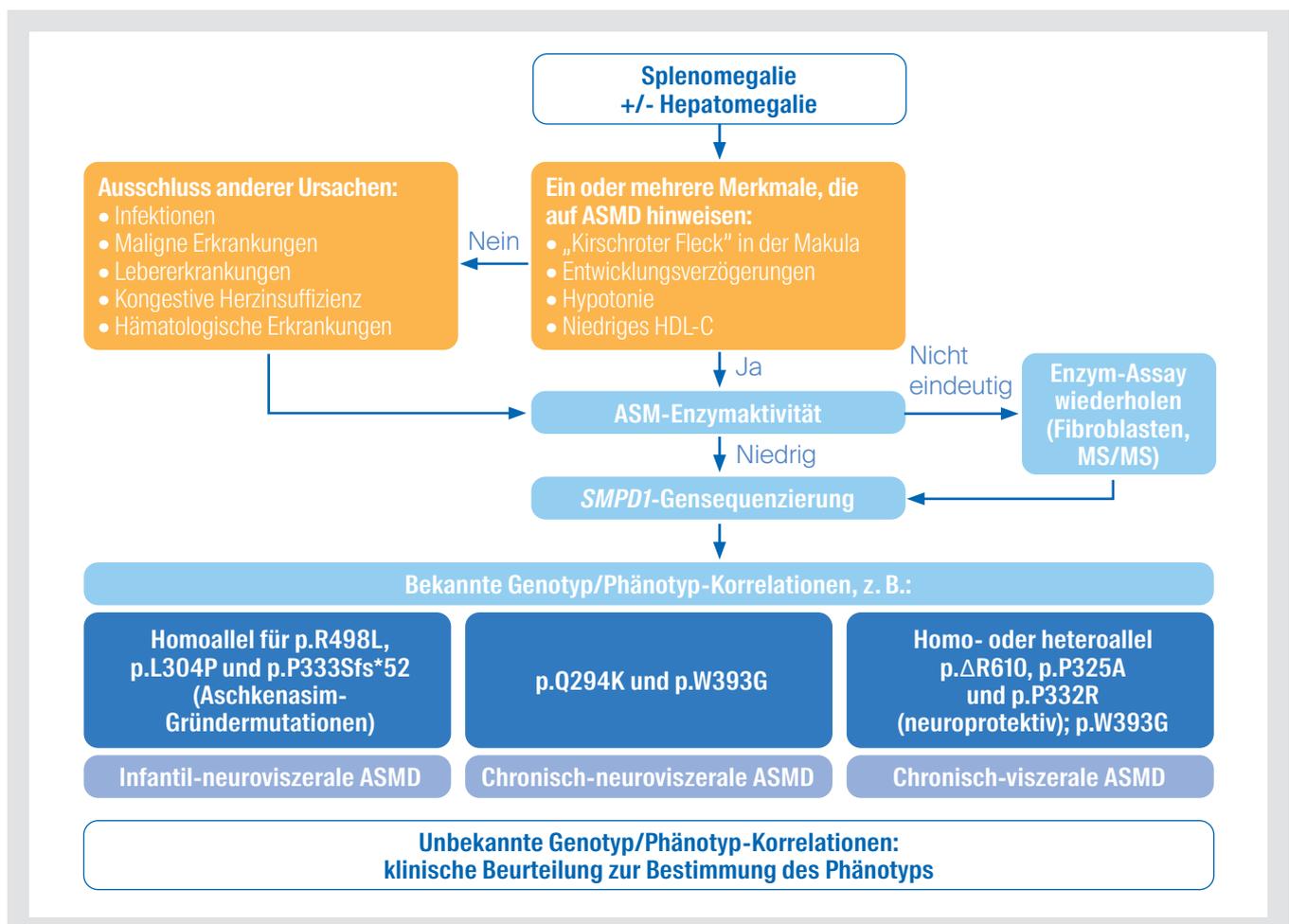


Abb. 6: Diagnosealgorithmus für Patienten mit ASMD mit Erkrankungsbeginn während des Säuglingsalters oder der Kindheit;¹ HDL-C = High-Density Lipoprotein-Cholesterin, LSD = lysosomale Speicherkrankheit, MS/MS = Tandem-Massenspektrometrie

2.1.1 Differentialdiagnosen

Insbesondere bei chronischen Verlaufsformen kann es zu einem Überlappen der Symptome mit anderen Krankheiten kommen. Zu den Differentialdiagnosen gehören andere Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher, die lysosomale saure Lipase-Defizienz (LAL-D) und Niemann-Pick Typ C sowie einige hämatologische, onkologische, hepatische und pulmonale Erkrankungen.

	Splenomegalie	Interstitielle Lungenerkrankung	Hepatomegalie	Thrombozytopenie
ASMD	> 90 %	> 80 % (als radiologischer Befund)	> 70 %	> 50 %
Morbus Gaucher	X	X	X	X
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	X		X	X
Non-Hodgkin-Lymphome	X	X	X	X
Chronische Hepatitis B	X		X	X
Chronische Herzinsuffizienz		X	X	
Cystische Fibrose		X	X	
Niemann-Pick Typ C	X		X	
Saurer Lipasemangel (LAL-D)			Lebererkrankung	

Tab. 2: Differentialdiagnosen von ASMD^{1,2,16-23}

2.1.2 Abgrenzung zu Morbus Gaucher

Bei Morbus Gaucher handelt es sich um eine erbliche Stoffwechselkrankheit, bei der es zur Vergrößerung der Milz und/oder Leber sowie zu Veränderungen des Blutbildes und der Knochen kommen kann. Die Erkrankung ist sehr selten und wird durch einen Beta-Glucosidase-Mangel verursacht, der zur Ansammlung von Glukozerebrosiden als ungespaltene Stoffwechselprodukte in den Lysosomen, insbesondere den Lysosomen der Makrophagen, führt. Morbus Gaucher gehört somit – wie auch ASMD – zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Auch wenn es bei Morbus Gaucher zur Knochenbeteiligung (Erlenmeyerdeformität) und bei ASMD zur Beteiligung von Lunge, Leber und Herz sowie zu Dyslipidämien kommt, weisen beide ähnliche, sich teilweise überschneidende Symptome auf, wodurch es schnell zu Fehldiagnosen kommen kann:^{2,24-27}

- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Anämie
- Thrombozytopenie

- Knochenbrüche, Osteopenie
- Knochenschmerzen
- Wachstumsverzögerung

So wird im Durchschnitt eine von fünf Personen mit dem Verdacht auf Morbus Gaucher mit ASMD diagnostiziert.²⁸ Klarheit kann hier ein Trockenbluttest bringen, mit dem sich Morbus Gaucher, ASMD und LAL-D diagnostizieren lassen.

	Morbus Gaucher ^{29,30}	ASMD ^{11,31}
Klassifikation	Typ 1: nicht neuronopathisch (> 90 %)	Typ 1: infantil-neuroviszeral
	Typ 2: akut neuronopathisch	Typ 2: chronisch-neuroviszeral
	Typ 3: chronisch neuronopathisch	Typ 3: chronisch-viszeral
Krankheitsursache	Aktivitätsmangel der lysosomalen sauren Beta-Glucosidase	Aktivitätsmangel der lysosomalen sauren Sphingomyelinase
Molekularer Unterschied	Störung des Sphingolipidstoffwechsels	Störung des Sphingolipidstoffwechsels
Vererbung	Autosomal-rezessiv	Autosomal-rezessiv

Tab. 3: Gegenüberstellung Morbus Gaucher und ASMD

2.2 Therapie

2.2.1 Kausale Therapie

Seit Oktober 2022 steht für Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B eine Enzymersatztherapie zur Verfügung: Die rekombinante humane saure Sphingomyelinase Olipudase alfa ermöglicht den Abbau von Sphingomyelin-Lipiden in den Lysosomen und wird den Patienten durch regelmäßige Infusionen verabreicht.³² Studien konnten zeigen, dass durch die Enzymersatztherapie das Milzvolumen signifikant verringert, Lungen- und Leberfunktion verbessert und das reduzierte Längenwachstum bei Kindern wieder aufgeholt werden konnte. Es ist nicht zu erwarten, dass Olipudase alfa die Blut-Hirn-Schranke überwindet oder zentralnervöse Manifestationen der Erkrankung beeinflusst.³²⁻³⁵

2.2.2 Therapieverlauf

Die Enzymersatztherapie mit Olipudase alfa sollte nur unter Aufsicht eines Facharztes erfolgen, der mit der Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten wie ASMD vertraut ist. Da ein zu rascher Abbau von angereicherterem Sphingomyelin zur Bildung proinflammatorischer Abbauprodukte führt, kann es zu infusionsbedingten Reaktionen und/oder vorübergehend erhöhten Leberwerten kommen. Um dies zu verhindern, ist ein Therapieregime mit schrittweiser Dosissteigerung zu befolgen, bei dem die Dosis über 14 Wochen (8 Dosen) bei Erwachsenen bzw. 16 Wochen (9 Dosen) bei Kindern und Jugendlichen entsprechend dem Körpergewicht langsam auf die an-

ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency)

gestrebte Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht gesteigert wird (siehe Tab. 4, 5). Anschließend erfolgt eine Erhaltungsphase, bei der die Patienten alle 2 Wochen 3 mg Olipudase alfa pro kg Körpergewicht erhalten. Insofern ein Patient gut auf die Therapie eingestellt ist und sich in der Erhaltungsphase befindet, kann eine Umstellung auf eine Heiminfusion in Betracht gezogen werden.³²

Dosis (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit und Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,1	20 ml/h über 20 min	60 ml/h über 15 min	n. z.	n. z.	35 min
0,3 bis 3	3,33 ml/h über 20 min	10 ml/h über 20 min	20 ml/h über 20 min	33,33 ml/h über 160 min	220 min

Tab. 4: Geschwindigkeit und Dauer der Infusion bei erwachsenen Patienten³²

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend

Dosis (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit und Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,03	0,1 mg/kg/h für die gesamte Dauer der Infusion	n. z.	n. z.	n. z.	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h über 20 min	ab 0,3 mg/kg/h	n. z.	n. z.	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	ab 0,6 mg/kg/h	n. z.	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	0,6 mg/kg/h über 20 min	ab 1 mg/kg/h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

Tab. 5: Geschwindigkeit und Dauer der Infusion bei Kindern und Jugendlichen³²

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend

2.2.3 Betreuung von Chronikern: Heiminfusionen

Für Patienten, die mit der Erhaltungsdosis behandelt werden und ihre Infusionen gut vertragen, kann eine Heiminfusion unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in Erwägung gezogen werden. Die Entscheidung für einen Wechsel der Patienten auf eine Heiminfusion sollte nach Beurteilung und auf Empfehlung des verschreibenden Arztes erfolgen.³² Dafür muss der Patient körperlich und geistig in der Lage sein, sich der Infusion zuhause unterziehen zu können, und es

dürfen keine Begleiterkrankungen vorliegen, die die Verträglichkeit beeinflussen könnten. Darüber hinaus müssen die räumlichen Gegebenheiten eine Heiminfusion erlauben (saubere Umgebung mit Elektrizität, Wasser, Telefonanschluss und Kühlschrank, genug Platz, um Olipudase alfa und Infusionszubehör adäquat zu lagern).

Der Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion für Angehörige der Heilberufe ist abzurufen unter:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/olipudase_alfa-xenpozyme-aerzte.pdf?__blob=publicationFile

3 ASMD in der Apotheke

3.1 Rezeptbelieferung

Bei der Rezeptbelieferung von Olipudase alfa müssen keine besonderen Vorgaben beachtet werden und es ist keine Genehmigung durch die Krankenkasse nötig. Um eventuelle Retaxationen aufgrund von Formfehlern zu vermeiden, sollte bei der Rezeptprüfung jedoch äußerst sorgfältig vorgegangen und auf die Vollständigkeit der Daten geachtet werden.

3.2 Beratung von Patienten und Angehörigen

Bei ASMD handelt es sich um eine seltene chronische Krankheit, die einer intensiven Betreuung bedarf. Das Therapieprinzip der kausalen Therapie ist für viele Patienten und deren Angehörige neu und sorgt – neben Hoffnung – auch für Unsicherheiten. Neben der Vor-Ort-Betreuung können Apothekenmitarbeiter den Patienten helfen, passende Ansprechpartner zu finden, um ihre Erfahrungen, Wünsche und Ängste mit anderen Betroffenen und Experten zu teilen.

Selbsthilfegruppen: Durch Selbsthilfegruppen haben Betroffene die Möglichkeit, sich auf Augenhöhe mit anderen Patienten auszutauschen. Gerade bei so seltenen Krankheiten wie ASMD können sich Patienten schnell isoliert fühlen und in Selbsthilfegruppen ein Gefühl der Gemeinschaft entwickeln. Die Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e.V. ist ein gemeinnütziger Verein mit dem Zweck, die Erforschung und Bekämpfung der Niemann-Pick-Krankheit zu unterstützen und Betroffene und Familien zu informieren.³⁶

Kompetenzzentren: Durch den Zusammenschluss von spezialisierten Zentren und Fachkliniken ist es möglich, auch bei seltenen Erkrankungen wie ASMD schnell die richtigen Ansprechpartner mit der nötigen Expertise zu finden. Gerade für die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sind die Kompetenzzentren wichtig, um eventuelle Auffälligkeiten schnell zu erkennen und angemessen zu agieren. Eine Übersicht über Kompetenzzentren in Deutschland ist unter https://www.lysolutions.de/fileadmin/user_upload/Lyso/05_ASMD_Patienten/Zentren-Liste_ASMD_August-2022.pdf zu finden.

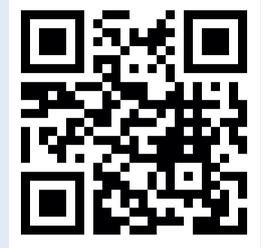
ONLINE-LERNERFOLGSKONTROLLE

Nach dem Durcharbeiten der Fortbildungsinhalte können Sie die Lernerfolgskontrolle zum Erhalt des BAK-Punktes online unter

<https://www.meindap.de/fobi-asmd> durchführen.

Ihr persönliches Fortbildungszertifikat steht bei erfolgreicher Beantwortung der Fragen sofort als PDF zum Download zur Verfügung.

Teilnahmezeitraum: 06.11.2023 bis 05.11.2024



Quellen

- 1 McGovern MM et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med* 2017; 19(9): 967-974
- 2 McGovern MM et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 41
- 3 McGovern MM et al. A Prospective, Cross-Sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick B Disease. *Pediatrics* 2008; 122: e341-e349
- 4 Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data, Number 1 Stand: January 2022, abzurufen unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- 5 Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(5): 654-663
- 6 Zampieri S et al. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. *Hum Mutat* 2016; 37: 139-147
- 7 Schuchman EH. Acid sphingomyelinase, cell membranes and human disease: lessons from Niemann-Pick disease. *FEBS Lett* 2010; 584(9): 1895-1900. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.11.083. Epub 2009 Nov 26. PMID: 19944693
- 8 Pinto C et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 12870. <https://doi.org/10.3390/ijms222312870>
- 9 Pschyrembel Online, <https://www.pschyrembel.de/Monozyten-Makrophagen-System/KOEFM>, zuletzt abgerufen am 15.02.2023
- 10 Smith EL et al. The unexpected role of acid sphingomyelinase in cell death and the pathophysiology of common diseases. *FASEB J* 2008; 22(10): 3419-3431
- 11 Wasserstein MP et al. Acid sphingomyelinase deficiency. In: Adam MP et al., eds.: *GeneReviews® online*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. 07.12.2006 (letztes Update: 27.04.2023)
- 12 McGovern MM et al. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology* 2006; 66(2): 228-232
- 13 McGovern MM et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med* 2013; 15(8): 618-623
- 14 Wasserstein MP et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004; 114(6): e672-e677
- 15 Bi X, Liao G. Cholesterol in Niemann-Pick Type C disease. *Subcell Biochem* 2010; 51: 319-335. DOI: 10.1007/978-90-481-8622-8_11
- 16 Grabowski GA et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 58-66
- 17 Larson RA et al. Acute lymphoblastic leukemia: clinical presentation, diagnosis, and classification. In: Estey EH et al., eds. (2008): *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. Springer, Heidelberg, pp 109-118
- 18 Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2018; 93(2): 296-305
- 19 Shankland KR et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380(9844): 848-857
- 20 Liang JT. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): 13-21
- 21 Watson RD et al. ABC of heart failure. Clinical features and complications. *BMJ* 2000; 320(7229): 236-239
- 22 Kobelska-Dubiel N et al. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol* 2014; 9(3): 136-141
- 23 Naehrig S et al. Cystic fibrosis: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(33-34): 564-574
- 24 Baris HN et al. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12: 72-81
- 25 Charrow J et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160(18): 2835-2843
- 26 Pastores GM et al. NCBI Bookshelf, a service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health (NIH), abrufbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>, zuletzt abgerufen: 17.05.2023 (letztes Update 09.03.2023)
- 27 Kaplan P et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 603-608
- 28 Oliva P et al. Differential diagnosis of Niemann-Pick A/B disease (ASMD) in cases of suspected Gaucher disease. Poster presented at: 17th Annual WORLDSymposium; February 8-12 2021; San Diego, CA; Poster 305
- 29 Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372(9645): 1263-1271
- 30 Mistry PK et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011; 86(1): 110-115
- 31 Desnick JP et al. Identification and characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Med* 2010; 16: 316-321
- 32 Fachinformation Xenpozyme®, Stand: März 2023
- 33 Wasserstein et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genetics in Medicine* 2022; 24: 1425-1436
- 34 Diaz et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine* 2021; 23: 1543-1550
- 35 Lachman et al. Sustained and continued improvements in pulmonary function, hepatosplenomegaly, dyslipidemia, and disease biomarkers in 5 adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency after 6.5 years of olipudase alfa enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* 2021; 135: 15-132
- 36 Niemann-Pick Selbsthilfegruppe e. V., <https://niemann-pick-selbsthilfegruppe.de/>, zuletzt abgerufen am 15.02.2023

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

sanofi

DAP