

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss der Enzyersatztherapie auf den natürlichen Verlauf der  
Herzklappenerkrankungen bei Mukopolysaccharidose Typ II (Hunter-Syndrom)

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ronja Luzius  
aus Essen

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

09. Januar 2024

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Thema.....	1
1.2 Zielsetzung.....	1
2 Literaturdiskussion .....	2
2.1 Hunter-Syndrom .....	2
2.2 Epidemiologie.....	3
2.3 Historie .....	4
2.4 Genetik .....	5
2.5 Organ- und Skelettmanifestation.....	6
2.5.1 Frühsymptome .....	6
2.5.2 Bewegungsapparat.....	6
2.5.3 Auge.....	7
2.5.4 Ohr.....	7
2.5.5 Haut.....	8
2.5.6 Abdomen.....	8
2.5.7 Respirationstrakt.....	8
2.5.8 Herz .....	8
2.5.9 Gefäßsystem.....	12
2.5.10 Zentrales Nervensystem.....	12
2.6 Pathomechanismus – Dermatansulfat.....	13
2.7 Diagnostik.....	15
2.7.1 Diagnose-Algorithmus Mukopolysaccharidose Typ II .....	16
2.7.2 Urin-Diagnostik.....	17
2.7.3 Enzymaktivitätsmessung .....	17
2.7.4 Molekulargenetische Diagnostik.....	17
2.8 Follow-up und symptombezogene Therapiekonzepte.....	18
2.8.1 Follow-up und Therapiekonzepte der Manifestationen am Bewegungsapparat .....	18
2.8.2 Follow-up und Therapiekonzepte der ophthalmologischen Manifestationen .....	19
2.8.3 Follow-up und Therapiekonzepte der otologischen/audiologischen Manifestationen.....	19
2.8.4 Follow-up und Therapiekonzepte der dentalen Manifestationen.....	19
2.8.5 Follow-up der abdominellen Manifestationen .....	20

2.8.6 Follow-up und Therapiekonzepte der respiratorischen Manifestationen .....	20
2.8.7 Follow-up und Therapiekonzepte der kardiovaskulären Manifestationen.....	21
2.8.8 Follow-up und Therapiekonzepte der neurologischen Manifestationen .....	22
2.9 Systemische Therapieverfahren .....	24
2.9.1 Enzyersatztherapie mit Idursulfase.....	24
2.9.2 Idursulfase beta.....	28
2.9.3 Intrathekale Applikation von Idursulfase IT .....	28
2.9.4 Stammzelltransplantation .....	29
2.9.5 Gentherapie, Fusionsprotein-Technik.....	30
2.10 Zusammenfassung Literaturdiskussion .....	30
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>32</b>
3.1 Patientenakquisition .....	32
3.2 Kardiologische Untersuchungen.....	32
3.2.1 Demographische Daten.....	32
3.2.2 Elektrokardiografie.....	32
3.2.3 Blutdruckmessung.....	33
3.2.4 Echokardiographie .....	33
3.2.5 Beurteilung der Herzklappen .....	36
3.3 GAG-Messung im Urin.....	37
3.4 Statistische Datenanalyse .....	38
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs.....	39
4.2 Kardiovaskuläre Charakteristika .....	40
4.3 Lebenszeit-GAG-Belastung und Herzklappenerkrankungen .....	44
4.4 Enzyersatztherapie und Herzklappenerkrankungen .....	47
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>51</b>
5.1 Deskriptive Statistik.....	51
5.2 Kardiovaskuläre Charakteristika .....	52
5.3 Lebenszeit-GAG-Belastung und Herzklappenerkrankungen .....	52
5.4 Enzyersatztherapie und Herzklappenerkrankungen .....	53
5.5 Limitierungen der Untersuchung.....	56
5.6 Ausblick .....	56
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>58</b>
Danksagung .....	60
Lebenslauf.....	61
Literaturverzeichnis .....	i

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiele phänotypischer Ausprägungen des Hunter-Syndroms (Bildquelle: (1)).....	3
Abbildung 2: Skelettdeformierung bei Dysostosis multiplex (Bildquelle: (2)) .....	7
Abbildung 3: Beispiel Herzklappenbeteiligung bei Hunter-Syndrom (Bildquelle: Bill Roberts (Präsentation MPS II-MAR2017)) .....	10
Abbildung 4: Beispiel kardiale Beteiligung bei Hurler-Syndrom (Bildquelle: (6) copyright Fesslová et al. Cardiol Young 2009).....	11
Abbildung 5: Diagnose-Algorithmus für Mukopolysaccharidose Typ II (42) .....	16
Abbildung 6: prozentuale Verteilung der Klappenbeteiligung im gesamten MPS II-Patientenkollektiv .....	43
Abbildung 7: Schweregrad der Herzklappenerkrankung spiegelt die Lebenszeit- GAG-Belastung vor Beginn der Enzyersatztherapie wider.....	46
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der kumulativen Prävalenz von moderater bis schwerer Klappenerkrankung in Bezug zum Alter bei unbehandelten und enzymtherapierten Patienten.....	47
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des kumulativen Überlebens ohne Auftreten einer schweren Klappenerkrankung bei unbehandelten und enzymtherapierten Patienten während des Follow-up-Zeitraums.....	48
Abbildung 10: Cox Regressionsmodell zur Kovarianzanalyse (Kovariablen: mittleres Alter bei Therapiebeginn) - Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer moderaten bis schweren Klappenerkrankung während der Follow-up-Zeit .....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biometrische Daten der Hunter Patienten Population separiert nach Phänotyp .....	40
Tabelle 2: kardiovaskuläre Basisdaten der Hunter Patienten Population separiert nach Phänotyp .....	41
Tabelle 3: Herzklappenbeteiligung der Hunter Patienten Population separiert nach Phänotyp .....	42
Tabelle 4: Herzklappenbeteiligung in Bezug zu Phänotyp und Lebenszeit-GAG-Belastung .....	44
Tabelle 5: Erkrankungsalter und Lebenszeit-GAG-Belastung in Bezug zum Grad der Herzklappenbeteiligung.....	45

## Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
6MWT	Gehstrecke in 6 Minuten
Abb.	Abbildung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
Ao	Aortenklappendurchmesser
AS	Aortenklappenstenose
ASE	American Society of Echocardiography
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
d	Tag
EBP	Elastin-bindendes Protein
EEG	Elektroenzephalographie/ Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie/ Elektrokardiogramm

ERT	Enzyersatztherapie
et al.	und andere
etc.	et cetera
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
GAG	Glykosaminoglykan
ggf.	gegebenenfalls
g	Gramm
h	Stunde
HOS	Hunter Outcome Survey
HSCT	hämatogene Stammzelltransplantation
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
I2S	Iduronat-2-sulfatase
ICP	intrakranieller Druck
IL	Interleukin
IVSD	Dicke des Interventrikularseptums enddiastolisch
IVSS	Dicke des Interventrikularseptums endsystolisch
kg	Kilogramm
KG	Körpergröße
LA	Durchmesser linker Vorhof bei atrialer Diastole
LDL	Low Density Lipoprotein
LSD	lysosomale Speicherkrankheit
LV	linker Ventrikel



LVED	Durchmesser linker Ventrikel enddiastolisch
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVIS	Durchmesser linker Ventrikel endsystolisch
LVMI	Left Ventricular Mass Index
m	Meter
M6P	Mannose-6-phosphat
MAD	mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
MI	Mitralklappeninsuffizienz
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloprotease
MPS	Mukopolysaccharidose
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mitralklappenstenose
ox	oxidiert
PEEP	positiv-endexpiratorischer Druck
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PS	Pulmonalklappenstenose
PWD	posteriore Wanddicke enddiastolisch
PWS	posteriore Wanddicke endsystolisch
RV	rechter Ventrikel
RVAWd	enddiastolische Dicke der freien anterioren Wand des rechten Ventrikels

s	Sekunde
s.	siehe
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TS	Trikuspidalklappenstenose
u.a.	unter anderem
Vers.	Version
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Thema

Diese Dissertation befasst sich mit dem Einfluss der Enzyersatztherapie auf den natürlichen Verlauf von Herzklappenerkrankungen bei Hunter-Syndrom. Das X-chromosomal vererbte Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose II) ist eine progressiv verlaufende lysosomale Speicherkrankheit, die auf einem Mangel an Iduronat-2-Sulfatase beruht. Der Enzymdefekt führt zu vermindertem Abbau der Glykosaminoglykane Dermatan- und Heparansulfat, welche in den Lysosomen akkumulieren und zur Schädigung multipler Organe führen. Die Patienten zeigen eine Vielzahl verschiedener Symptome, darunter faziale Dismorphien, Skelettdeformierungen, Hepatosplenomegalie, Karpaltunnelsyndrom, Atemwegsobstruktionen, kardiale Hypertrophie und Herzklappenerkrankungen. Während bei der non-neuronopathischen Erkrankungsform somatische Beschwerden im Vordergrund stehen, zeigen neuronopathische MPS II-Patienten zudem eine zentralnervöse Beteiligung mit mentaler Retardierung(1, 2).

Die 2007 in Europa zugelassene Enzyersatztherapie mit Idursulfase (Handelsname: Elaprase®) wirkt sich nachweislich positiv auf Urin-GAG-Spiegel, Hepatosplenomegalie, Herzhypertrophie und Atmungsapparat aus und senkt Morbidität und Mortalität(3, 4). Es existieren nur wenige Untersuchungen zum Einfluss der Enzyersatztherapie auf die Herzklappenbeteiligung bei MPS II. Diese konnten einen Effekt der Therapie auf die Herzklappenerkrankungen nicht hinreichend belegen(5-8). Herzklappenerkrankungen senken die Lebenserwartung und -qualität der Patienten maßgeblich. Herzchirurgische Eingriffe, z.B. Klappenersatzverfahren, sind aufgrund der komplexen Grunderkrankung mit einem erheblichen perioperativem Risiko behaftet und werden daher selten durchgeführt(9). Vor diesem Hintergrund ist ein eventueller therapeutischer Nutzen durch die Enzyersatztherapie hier von großem klinischem Interesse und eine weitere Untersuchung des Themas anzustreben.

## 1.2 Zielsetzung

Folgende Fragestellung soll in dieser Dissertation behandelt werden:

- Wie wirkt sich die Enzyersatztherapie mit Idursulfase auf die Herzklappenerkrankungen bei Patienten mit Mukopolysaccharidose II aus?

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Hunter-Syndrom

Das Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose II, MPS II) ist eine seltene, progressive, x-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Die Ursache der Erkrankung ist ein Mangel an Iduronat-2-Sulfatase, einem Enzym, das am Abbau der Glykosaminoglykane Dermatan- und Heparansulfat beteiligt ist. Infolgedessen kommt es zur Akkumulation von Dermatan- und Heparansulfat in verschiedenen Geweben und zur vermehrten Ausscheidung der Stoffwechselprodukte mit dem Urin.

Das Spektrum der Phänotypen bei MPS II ist sehr groß. Es erstreckt sich von einer milden Form, ohne neurologische Beteiligung, bis zur schweren, neuronopathischen Form, die mit mentaler Retardierung einhergeht. Alle Patienten zeigen körperliche Merkmale, deren Ausprägung jedoch abhängig von der Schwere des Krankheitsverlaufs ist.

Zu den häufigsten Symptomen des Hunter-Syndroms gehören vergrößerte faciale Strukturen, eingeschränkte Mobilität durch Versteifung der Gelenke, Karpaltunnelsyndrom, Hepato- und Splenomegalie, obere Atemwegobstruktionen und Herzklappenerkrankungen. Zudem kann es bei schweren Verläufen mit neurologischer Beteiligung zur Ausbildung eines Hydrozephalus malresorptivus und folglich zu einer Hirndrucksymptomatik kommen.

Patienten mit Hunter-Syndrom zeigen bei Geburt in der Regel noch keine Auffälligkeiten im äußeren Erscheinungsbild. Bei der schweren, neuronopathischen Form zeigen sich erste Symptome im Alter von 2-4 Jahren. Hier steht die fortschreitende neurologische Beteiligung im Vordergrund und die Patienten versterben meist bevor sie das 20. Lebensjahr erreichen. Bei der milden, non-neuronopathischen Form treten erste Symptome erst etwas später auf und die Patienten können bis ins Erwachsenenalter leben. Die schwere Verlaufsform tritt bis zu dreimal häufiger auf als die milde Form(1, 2).

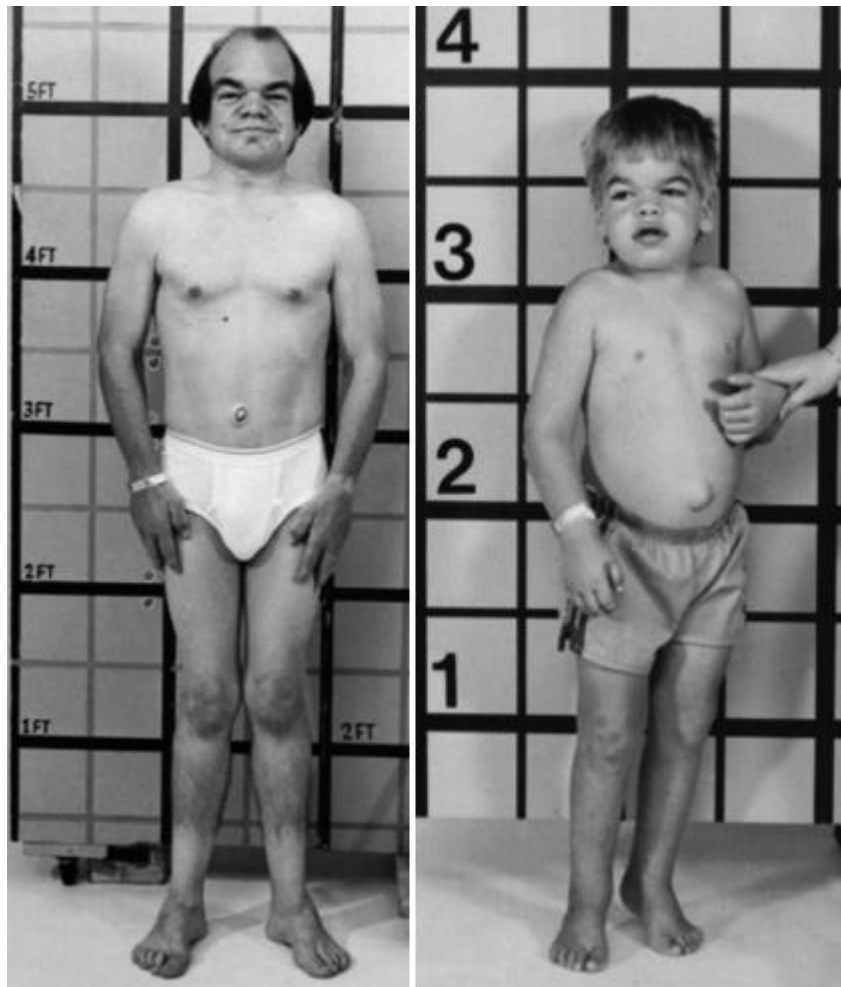


Abbildung 1: Beispiele phänotypischer Ausprägungen des Hunter-Syndroms (Bildquelle: (1))

## 2.2 Epidemiologie

Einer retrospektiven epidemiologischen Studie von F. Baehner et al.(10) aus den Jahren 1980-1995 zufolge liegt die Inzidenz für Mukopolysaccharidose Typ II in Deutschland bei 0,64/100.000 Lebendgeburten, bzw. bei 1,3/100.000 männlichen Lebendgeburten. Daten aus anderen europäischen Ländern, wie z.B. den Niederlanden(11) und Nordirland(12) zeigten ähnliche Ergebnisse. Es gibt jedoch Hinweise auf höhere Prävalenzen in anderen Bevölkerungsgruppen. Laut Schaap und Bach(13) kann die Prävalenz von MPS II in Israel z.B. auf ca. 3/100.000 männlichen Lebendgeburten geschätzt werden. Mit einer geschätzten internationalen Inzidenz von  $\sim 1$  in 170.000 männlichen Geburten gehört MPS II zu den häufigsten Mukopolysaccharidosen(2).

## 2.3 Historie

Erstmalig beschrieben wurde das Hunter-Syndrom im Jahr 1917 durch den kanadischen Arzt Charles A. Hunter(14), der die Erkrankung an zwei Brüdern beobachtete. Auch nach heutigen Maßstäben ist die Symptombeschreibung von C. A. Hunter eine nahezu vollständige Darstellung der Erkrankung(2). Hunter beschrieb die Jungen als kleinwüchsig, mit großem Kopfumfang, Gesichtsdysmorphien (u.a. Sattelnase, große Zunge), aufgeblähtem Abdomen mit Hepatosplenomegalie, Inguinal- und Umbilicalhernien und eingeschränkter Beweglichkeit der Gelenke. Atemwegsprobleme bei beiden Jungen machten, seiner Dokumentation zufolge, bereits früh die Entfernung von Gaumen- und Rachenmandeln notwendig. Zudem zeigten sie eine progrediente Hörminderung(14).

Da einige Jahre später Gertrud Hurler ein ähnliches Krankheitsbild bei zwei Mädchen dokumentierte, fasste man dieses mit dem Hunter-Syndrom zunächst unter dem Begriff Hurler-Hunter-Syndrom zusammen(2).

Große Fortschritte in der Erforschung des zugrunde liegenden Pathomechanismus wurden in den 1950er Jahren gemacht. Hier gelang es zunächst Brante(15) Chondroitinsulfat-artige Ablagerungen in der Leber von Patienten mit Hurler-Syndrom nachzuweisen. Anschließend zeigten Dorfman und Lorincz(16) eine gesteigerte Ausscheidung von Dermatan- und Heparansulfat im Urin bei einem Patienten mit Hurler-Syndrom. Ungeklärt war zu diesem Zeitpunkt, wodurch das vermehrte Aufkommen von Glykosaminoglykanen verursacht wird(2).

1968 erbrachten Fratantoni et al. den biochemischen Nachweis, dass der Akkumulation von Glykosaminoglykanen in Fibroblasten der MPS II-Patienten ein verminderter Abbau der GAGs zugrunde liegt(17). Zudem konnte gezeigt werden, dass der Stoffwechseldefekt der Zellen der Patienten mit Hunter-Syndrom durch Faktoren, die die Zellen von Patienten mit Hurler Syndrom sezernierten, korrigiert werden kann und andersherum(2). Kurze Zeit später gelang die Isolation des „Hunter-korrektiven-Faktors“, eines Proteins, das heute bekannt ist als Iduronat-2-sulfatase(18).

Die Ermittlung der Aminosäuresequenz erfolgte durch Wilson et al.(2, 19).

## 2.4 Genetik

Das Hunter-Syndrom wird, als einzige Krankheit aus dem Formenkreis der Mukopolysaccharidosen, X-chromosomal rezessiv vererbt(1). Betroffen sind nahezu ausschließlich männliche Patienten, da betroffene Männer sich üblicherweise nicht fortpflanzen und somit das Vorliegen zweier betroffener Allele bei Frauen sehr selten ist(2). Konduktorinnen werden in der Regel nur symptomatisch, wenn es zur verzerren X-Inaktivierung kommt und infolgedessen das paternale, mutierte Allel vermehrt abgelesen wird(20).

Der Genlocus der Iduronat-2-sulfatase (IDS2) befindet sich bei Xq28 und umfasst 9 Exons mit insgesamt 24kb. Von Interesse ist darüber hinaus ein IDS-Pseudogen (I2S2,IDSPI), welches 80kb umfasst und sich auf der Telomerseite von IDS2 befindet(21). Auf diesem Genlocus finden sich Sequenzen, die umgekehrt homolog zu Exon 2 und 3 des IDS2 sind, sowie Sequenzen, die homolog zu Intron 2,3 und 7 sind. In 13% der Patienten mit Hunter-Syndrom liegt, aktuellen Daten zufolge, eine Rekombination zwischen homologen Chromosomen vor, welche die Gene IDS2 und I2S2 betrifft(22). Die Mutationen, die im IDS2 Gen vorkommen, sind vielfältig. Mehr als 300 verschiedene Mutationen wurden bereits beschrieben. Häufig betreffen diese nur kleine Genabschnitte (Punktmutationen, kleine Insertionen, Deletionen, Duplikationen etc.). Es können jedoch auch größere Areale oder das ganze Gen betroffen sein. In seltenen Fällen kann eine 178bp-Deletion vorliegen, die zu einem Verlust der Promotorregion führt und somit die Genexpression vollständig unterbindet. Bei sehr großen Deletionen können benachbarte Genloci betroffen sein, was sich in einem contiguous gene-Syndrom äußert(1).

Das Hunter-Syndrom kann auch in Folge von De-novo-Mutationen auftreten. Diese entstehen überwiegend während der männlichen Meiose und betreffen in der Folge häufiger heterozygote Frauen als Merkmal tragende Männer(23-25). Zur Häufigkeit von De-novo-Mutationen sind noch keine Studien veröffentlicht worden(1).

Unter physiologischen Bedingungen ist die Iduronat-2-Sulfatase spezifisch für die Abspaltung der Sulfat-Gruppe an Position 2 der L-Iduronsäure in Heparan- und Dermatan-sulfat zuständig. Die Spaltung erfolgt hydrolytisch. Im aktiven Zentrum hat das Enzym kovalent ein Sulfat gebunden. Pro Einheit benötigt die Iduronat-2-Sulfatase ein

Calcium-Ion als Kofaktor. Damit spielt sie eine essenzielle Rolle im Abbau dieser Glykosaminoglykane. Bei Mutationen im Gen werden diese nicht korrekt abgebaut. Es erfolgt eine Anreicherung in den Lysosomen, die zu einer Störung der Gewebe- und Organfunktion führt(1, 26).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte bei MPS II-Patienten keine feste Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp beschrieben werden. Nach aktuellem Wissensstand kann sich ein und dieselbe Mutation in unterschiedlichen Varianten phänotypisch ausprägen(1, 27). Ob es sich bei einem Patienten um eine schwere oder milde Form des Hunter-Syndroms handelt, bleibt somit eine klinische Entscheidung.

## 2.5 Organ- und Skelettmanifestation

Da der Stoffwechseldefekt bei Mukopolysaccharidose II zu einer Akkumulation von Dermatan- und Heparansulfat in vielen verschiedenen Organsystemen und Geweben führt, sind die Symptome der Erkrankung vielfältig, individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und progressiv. Der folgende Text soll lediglich einen Überblick über das komplexe Krankheitsbild geben und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

### 2.5.1 Frühsymptome

Patienten mit Hunter-Syndrom weisen bei Geburt in der Regel ein normales Aussehen auf. Erste äußere Anzeichen für das Vorliegen der Erkrankung sind eine Vergrößerung der Gesichtszüge und ein großer Kopfumfang(2). Laut neuester Daten der Hunter Outcome Survey (HOS) treten jedoch im mittleren Alter von 1,5 Jahren bereits Frühsymptome auf. Zu diesen gehören Nabelhernien und rezidivierende Mittelohrentzündungen(28).

### 2.5.2 Bewegungsapparat

Kinder mit Hunter-Syndrom sind in der Regel in den ersten Lebensjahren groß für ihr Alter, fallen jedoch ab einem Alter von ca. 4-5 Jahren hinter Gleichaltrigen im Wachstum zurück. Gelenksteifigkeit und Kontrakturen führen zu einer deutlich eingeschränkten Beweglichkeit. Die vielfältigen skelettalen Untersuchungsbefunde (u.a. verdickte Knochen) werden unter dem Begriff Dysostosis multiplex zusammengefasst(2).





Abbildung 2: Skelettdeformierung bei Dysostosis multiplex (Bildquelle: (2))

### 2.5.3 Auge

Es kann im Krankheitsverlauf zu degenerativen Prozessen der Retina kommen, auch bilaterale Pigmentveränderungen wurden bei einigen Patienten beobachtet. Betroffene weisen im Verlauf eine deutliche Einschränkung des Sehvermögens auf. Zudem kann es zur Verdickung der Kornea kommen. Hornhauttrübungen sind jedoch in der Regel nicht vorhanden(2).

### 2.5.4 Ohr

Die schwierigen anatomischen Bedingungen im Bereich der oberen Atemwege (s. 2.5.7) bei MPS II fördern zudem das Auftreten von Mittelohrentzündungen. Ein häufig beobachteter progressiver Hörverlust scheint sowohl durch Schalleitungs-, als auch durch sensorineurale Defizite bedingt zu sein(2).

### *2.5.5 Haut*

Die Haut von Patienten mit Hunter-Syndrom ist meist verdickt und weniger elastisch. Weiße Papeln von 2-10mm Durchmesser sind ebenfalls beschrieben(2).

### *2.5.6 Abdomen*

Typische, das Abdomen betreffende Symptome, sind eine Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie), sowie Nabel- und Leistenhernien(2).

### *2.5.7 Respirationstrakt*

Häufige und komplikationsreiche Probleme der MPS II- Patienten sind rezidivierende Infekte der oberen und unteren Atemwege. Begünstigende Faktoren sind in diesem Zusammenhang Fehlbildungen und Verengungen der Trachea und Bronchien, sowie Makroglossie und Hypertrophie der Gaumen- und Rachenmandeln. Diese anatomischen Anomalien liegen bei den meisten Patienten vor. Auch Tracheobronchomalazie, eine Schwäche der Wand von Luftröhre und Bronchien, ist beschrieben. Diese diversen Atemwegsproblematiken können im Krankheitsverlauf das Anlegen eines Tracheostomas, sowie Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) notwendig machen.

Eine verbreitete Komplikation der Atemwegsobstruktionen ist das Schlafapnoe-Syndrom.

Die z.T. komplizierte Atemwegssituation stellt auch eine erhebliche Herausforderung für die Intubation im Rahmen der Anästhesie bei operativen Eingriffen dar(2).

### *2.5.8 Herz*

Alle Mukopolysaccharidosen gehen mit einer hohen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen einher. Bei 60-100% der bisher in Studien erfassten MPS-Patienten konnte eine kardiovaskuläre Manifestation der Grunderkrankung beobachtet werden(6, 29, 30). Der Schweregrad des klinischen Befundes ist abhängig vom jeweiligen MPS Typ, der spezifischen Genmutation sowie von individuellen, noch nicht genauer beschriebenen, biologischen Faktoren, die zu einer hohen phänotypischen Variabilität bei MPS-Syndromen führen. Am schwerwiegendsten und häufigsten sind kardiovaskuläre Erkrankungen, wenn es in Folge der MPS zur Akkumulation von Dermatansulfat kommt (MPS I, II, VI)(31).

Eine Studie zur Prävalenz kardialer Beteiligung bei Hunter-Syndrom, basierend auf Daten der Hunter Outcome Survey, zeigte: von 102 unbehandelten Patienten zeigten 63% Erkrankungen der Herzklappen, 48% linksventrikuläre Hypertrophie (definiert als

linksventrikuläre Masse bezogen auf die Körpergröße<sup>2,7</sup>  $\geq 50 \text{ g/m}^{2,7}$ ) und 25% der < 18-Jährigen hatten einen erhöhten Blutdruck. Zudem zeigten die Ergebnisse Herzfrequenzen außerhalb der Norm (7%), Arrhythmien (5%) und kongestive Herzinsuffizienz (6%). 12% der Patienten wiesen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von <50% auf(9).

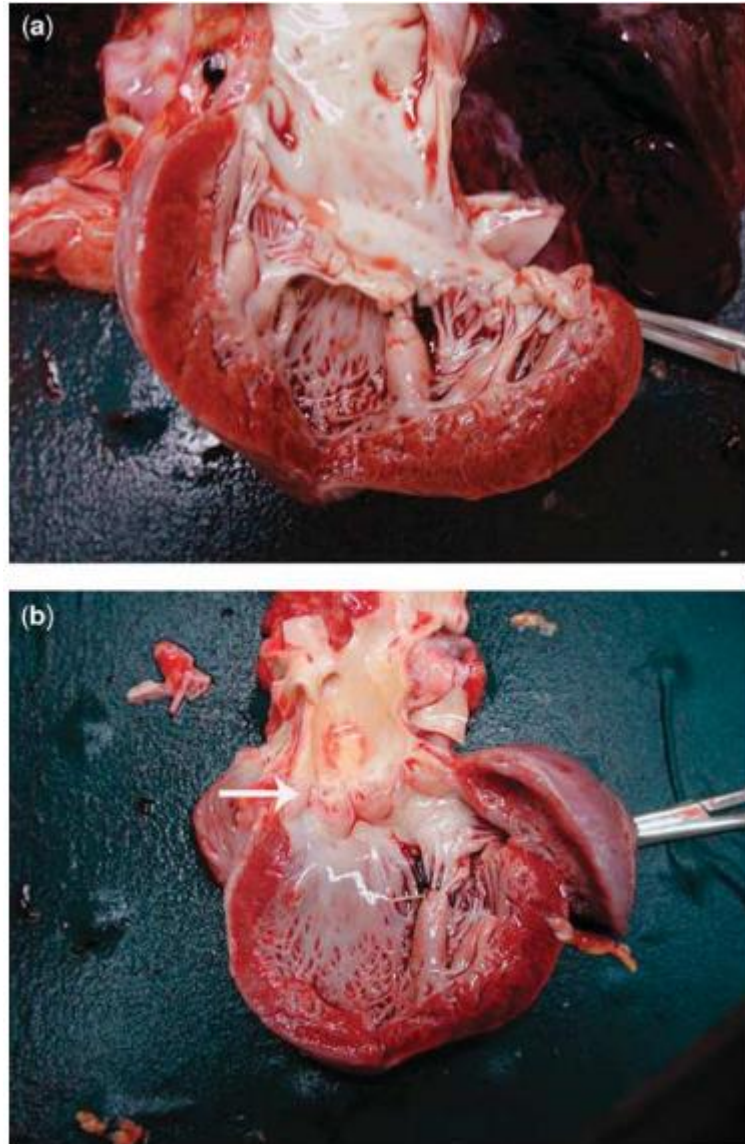
Da die klinischen Anzeichen in der Regel mild und nicht charakteristisch sind, wird die Prävalenz einer Herzbeteiligung bei MPS-Patienten oft unterschätzt(31).

Herzklappenerkrankungen stellen bei allen Formen der MPS die häufigste Form der Krankheitsmanifestation am Herzen dar(6). Daten der Hunter Outcome Survey von 2008 zeigen, dass es bei 57% der MPS II-Patienten zu Klappenverdickung mit assoziierteter Dysfunktion kam ((32) zitiert nach(31)). Spätere Analysen wiesen sogar auf eine noch höhere Prävalenz hin(9). Von diesen strukturellen und funktionellen Veränderungen sind vor allem die linksseitigen Herzklappen betroffen. Den meisten Studien zufolge ist die Mitralklappe im Vergleich zur Aortenklappe häufiger betroffen und es tritt wesentlich öfter eine Insuffizienz als eine Stenose der betroffenen Klappe auf(31). In pathologischen Studien der Klappen erschienen die Segel verdickt und wiesen noduläre Dysplasien insbesondere an den Rändern auf. Es zeigten sich zudem Verkürzungen der Sehnenfäden (Chordae tendineae) und eine Verdickung der Papillarmuskeln. Bei vielen Patienten kommt es zum Mitralklappenprolaps(29). Die Aortenklappeninsuffizienz ist, wie bereits erwähnt, weniger häufig als die Mitralklappeninsuffizienz. Sie kann isoliert- oder in Kombination mit einer Mitralklappeninsuffizienz vorliegen(6).

Die Insuffizienz oder - in selteneren Fällen - auch Stenose der Klappen führen zu einer Volumenbelastung von Vorhof/Ventrikel. In der Folge kommt es zur Dilatation der Herzkammern und zur Hypertrophie des Herzmuskels (meist linksventrikuläre Hypertrophie) mit dadurch bedingter systolischer und diastolischer Dysfunktion. Ebenfalls kann eine asymmetrische Septumhypertrophie vorliegen(6, 31).



Abbildung 3: Beispiel Herzklappenbeteiligung bei Hunter-Syndrom (Bildquelle: Bill Roberts (Präsentation MPS II-MAR2017))



**Abbildung 4: Beispiel kardiale Beteiligung bei Hurler-Syndrom (Bildquelle: (6) copyright Fesslová et al. Cardiol Young 2009)**

Gezeigt in a) ist eine dysplastische und verdickte Mitralklappe mit verdicktem subvalvarem Apparat und linksventrikulärer Hypertrophie. Das Präparat stammt von einem Mädchen mit Hurler-Syndrom, welches im Alter von 2,8 Jahren verstarb. Bild b) zeigt die dysplastische Aortenklappe derselben Patientin.

Ähnliche Befunde können, wie beschrieben, auch bei Patienten mit Hunter-Syndrom auftreten. Zu erwarten wären diese jedoch erst in höherem Alter. Auch die Lebenserwartung ist bei Hunter-Syndrom höher als bei dieser Hurler-Patientin.

### *2.5.9 Gefäßsystem*

Bei allen MPS-Formen wurden Verengungen und/oder Verschlüsse der Herzkranzgefäße beschrieben. Besonders häufig sind diese jedoch bei Patienten mit MPS I und II. Bereits früh kann es hier im Krankheitsverlauf zu einer diffusen Intimaproliferation durch GAG-Ablagerungen in den großen epikardialen Koronarien kommen, die zu einer starken Verringerung des Lumens führt. Auch an anderen Blutgefäßen konnten eine Zunahme der Wanddicke und damit einhergehend Stenosen oder Dilatationen beschrieben werden. Insbesondere bei MPS I und II tritt zudem häufig ein systemischer Hypertonus auf, der durch die Verengung der Arterien bedingt ist(31).

Im Krankheitsverlauf kommt es nachweislich zu einem Progress der beschriebenen kardialen Symptomatik mit Verschlechterung des Klappenzustandes, Verdickung des Interventrikularseptums und Verminderung der Herzleistung.

Neben den Atemwegserkrankungen zählen die Herzerkrankungen bei Hunter-Syndrom zu den schwersten Komplikationen und tragen wesentlich zur gesteigerten Morbidität und Mortalität der Patienten bei(29).

### *2.5.10 Zentrales Nervensystem*

Während alle Patienten mit Hunter-Syndrom somatische Symptome entwickeln, liegt nur bei ca. zwei Dritteln der Betroffenen auch eine neurologische Symptomatik vor. Die Ausbildung neurologischer Symptome bei Hunter-Syndrom dient zur klinischen Einteilung der Erkrankung in zwei Gruppen. Bei der ersten, non-neuronopathischen Gruppe liegen keine kognitiven Beeinträchtigungen vor und der Krankheitsverlauf ist vergleichsweise mild. In der zweiten, neuronopathischen Gruppe kommt es zur progressiven Beteiligung des zentralen Nervensystems. Die Patienten zeigen oft eine deutlich schwerere Ausprägung der somatischen Beschwerden, erste Symptome treten früher auf und die Lebenserwartung (Adoleszenz) ist kürzer als bei der milden Form (Erwachsenenalter). Diese zwei Gruppen repräsentieren Anfang und Ende des großen Phänotypen-Spektrums bei MPS II. Nicht jeder Patient kann eindeutig einer der beiden Gruppen zugeordnet werden. Dennoch kann die Einteilung im klinischen Alltag eine hilfreiche Orientierung sein(2, 33).

Ein erster Hinweis auf eine zentralnervöse Beteiligung bei MPS II ist häufig, dass betroffene Kinder bestimmte Entwicklungsschritte, wie z.B. das Laufen lernen oder Sprechen, erst verzögert durchlaufen. Im Verlauf kommt es zu fortschreitender neurologi-

scher Beeinträchtigung, die sich zunächst als Lernschwäche äußern kann, dann jedoch zu, mitunter schwerster, mentaler Retardierung führt. Beim milden Erkrankungstyp ist die Intelligenz dagegen in der Regel nicht beeinträchtigt.

Häufiger Befund bei neurologischer Beteiligung ist der Hydrozephalus malresorptivus (kommunizierender Hydrozephalus). Dieser kann durch den resultierenden Anstieg des Hirndrucks zu Stauungspapillen und Optikusatrophie führen, sowie die kognitive Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen. Auch Krampfanfälle wurden bei schwer betroffenen Patienten beobachtet.

Das Karpaltunnel-Syndrom, welches bei Kindern im Allgemeinen äußerst selten ist, tritt bei Patienten mit Hunter-Syndrom gehäuft auf. Operative Entlastung führt meist zur deutlichen Besserung der Symptomatik.

Durch Spinalkanal-Stenosen und Instabilität im Atlantoaxialgelenk kann es auch im Bereich des Rückenmarks zur Kompression von Nervengewebe kommen. Besonders groß ist die Gefahr einer Dislokation des Atlantoaxialgelenks bei der Atemwegssicherung im Rahmen von Operationen mit Vollnarkose(1, 2).

## 2.6 Pathomechanismus – Dermatansulfat

Die Pathobiologie der Mukopolysaccharidosen ist bis heute nicht vollständig verstanden. Allgemein wird jedoch angenommen, dass die kardiale Beteiligung bei Hunter-Syndrom und anderen Dermatansulfat-Speicherkrankheiten (z.B. MPS I und VI) durch die progressive Akkumulation der Glykosaminoglykane bedingt ist. Die GAG-Infiltration und ihre Folgeeffekte führen zu anatomischen und strukturellen Veränderungen von Herzklappen, Koronarien, großen Blutgefäßen, Reizleitungssystem und Myokard. Laut Martins et al.(34) können Herzveränderungen zudem durch chronische Hypoxie verursacht sein(31). Heparan- und dermatansulfatierte GAGs sind wichtige Komponenten normalen Herzklappengewebes und der großen Blutgefäße. Dermatansulfat kommt hier u.a. in den Proteoglykanen Decorin, Biglycan und Versican vor(35, 36).

Als wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix tragen Proteoglykane zur normalen embryonalen und neonatalen Entwicklung der Herzklappen bei, indem sie die Stabilität und Signalfunktion des Gewebes gewährleisten(37).

Proteoglykan-Veränderungen wurden auch bei anderen Erkrankungen, wie myxomatösen Herzklappenerkrankungen, Aortenaneurysmen und Atherosklerose beobachtet(31).

Eine Studie von Hinek und Wilson(38) untersuchte im Jahr 2000 die Ursachen der verminderten Elastinbildung bei Patienten mit Morbus Hurler (MPS I). Ähnlich wie beim Hunter-Syndrom kommt es auch hier zur Akkumulation von Dermatan- und Heparansulfat. Die Studie konnte nachweisen, dass die Anreicherung von Dermatan-sulfat zum gesteigerten Abbau des 67kd Elastin-bindenden Proteins (EBP) führt. 67kd EBP ist maßgeblich an den frühen Schritten der Elastogenese beteiligt. Somit führt die Dermatan-sulfat-Akkumulation sekundär zu einer verminderten Synthese elastischer Fasern. Der hier beschriebene Pathomechanismus könnte auch in der Entwicklung der kardiovaskulären Symptomatik beim Hunter-Syndrom eine Rolle spielen.

Zusätzlich liegen in der Tiefe der Herzklappen Glykosaminoglykan-beladene Zellen vor, genannt „klare Zellen“, „Hurler Zellen“ oder „gargoyle Zellen“. Diese Zellen tragen maßgeblich zur Verdickung der Herzklappen bei. Bei Patienten mit MPS I konnten sie als aktivierte Interstitialzellen der Herzklappen identifiziert werden, die vergeblich mit dem Versuch, die Herzklappen zu reparieren, beschäftigt sind(31, 39).

Eine weitere Hypothese besagt, dass Ursache für Schäden der Herzklappen bei Hunter-Syndrom des Weiteren inflammatorische Prozesse sein können, die durch GAG-Akkumulation begünstigt-, bzw. verursacht werden(31). Durch die Aktivierung von Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4) setzen GAGs eine Kaskade in Gang die schließlich in der gesteigerten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (u.a. TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , CD36, CD68+), Chemokinen und Metalloproteasen (MMP 9) resultiert. Dies führt zu Entzündungsprozessen, Apoptose und reaktiver Bindegewebsproliferation(40, 41).

Die Tatsache, dass in erster Linie die linksseitigen Herzklappen von den pathologischen Prozessen betroffen sind, könnte durch die Hämodynamik zu erklären sein. Der größere mechanische Stress an Mitral- und Aortenklappe führt zu einem erhöhten GAG-Profil und stärkerer Klappenschädigung.

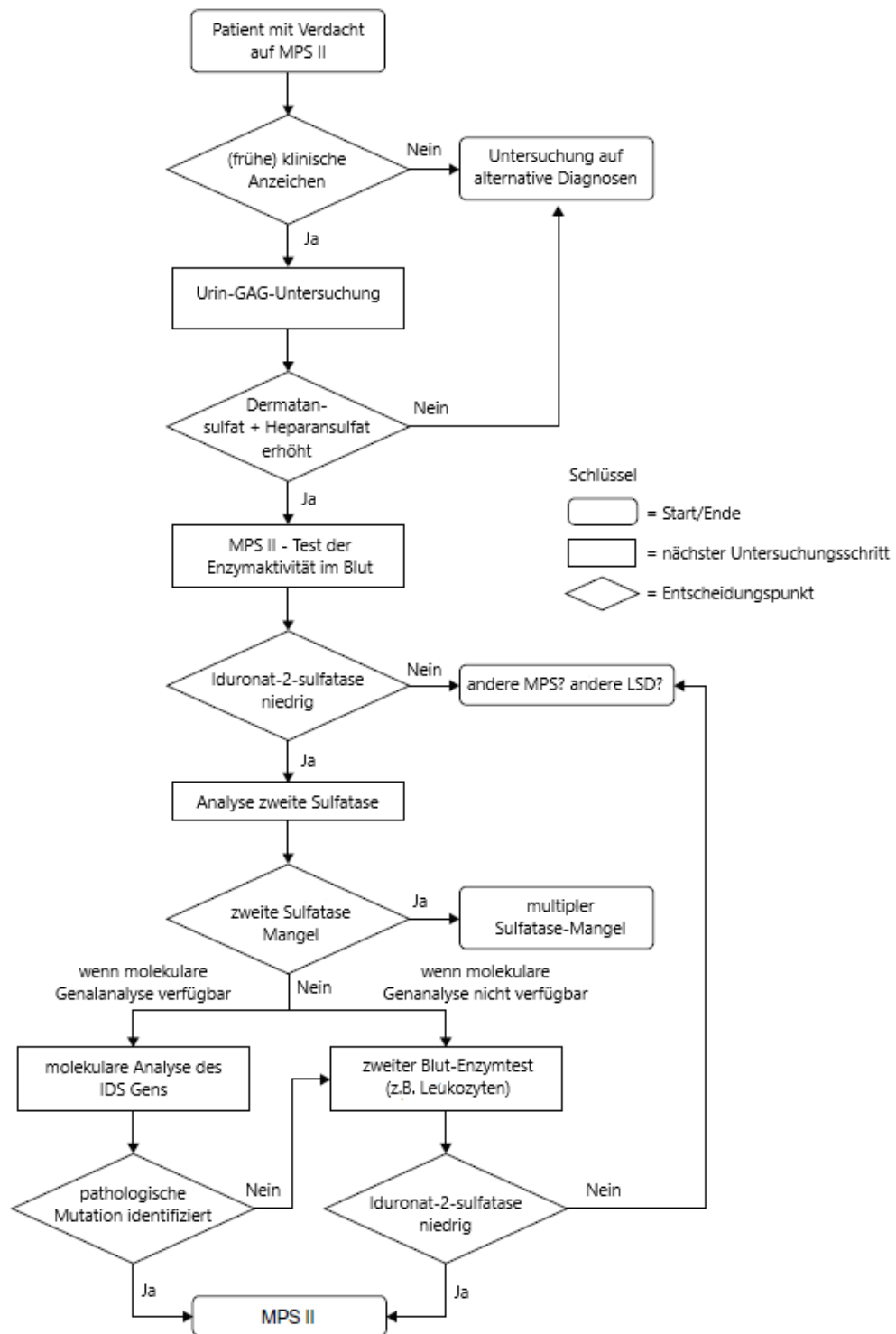
Inwiefern Heparansulfat, bzw. heparansulfatierte Proteoglykane die pathologischen Prozesse des kardiovaskulären Systems bei MPS I, II und III (hier akkumuliert Heparansulfat) beeinflussen und fördern, ist nicht bekannt(31).



## 2.7 Diagnostik

Traditionell wird bei Patienten mit MPS II zwischen einer schweren, neuronopathischen Form und einer milden, non-neuronopathischen Form unterschieden, in Abhängigkeit des Alters bei Erstsymptomatik, der neurologischen Beteiligung und der Überlebenszeit(1). Da es sich um eine Multisystemerkrankung handelt, stellen sich Patienten häufig mit verschiedenen Symptomen bei unterschiedlichen Fachärzten vor(42). Erste Anzeichen können bereits im Alter von 1,5 Jahren vorliegen, darunter exsudative Otitis media und Umbilicalhernien(28). Die typischen fazialen Dysmorphien und viele andere Symptome treten dagegen erst später auf(2). Eine frühe Diagnosestellung vor Beginn der ersten Symptome ist oft nur bei positiver Familienanamnese möglich, da die MPS-Diagnostik bisher nicht Bestandteil des Neugeborenen Screenings ist(43). Bei klinischem- oder anamnestischem Verdacht auf Hunter-Syndrom sollte eine strukturierte Diagnostik erfolgen. Eine Übersicht gibt die untenstehende Graphik. Die Veränderung der Symptomatik im zeitlichen Verlauf sollte genau beobachtet werden(42).

## 2.7.1 Diagnose-Algorithmus Mukopolysaccharidose Typ II



**Abbildung 5: Diagnose-Algorithmus für Mukopolysaccharidose Typ II (42)**

Der Goldstandard für die Diagnosestellung von MPS II bei männlichen Probanden ist der Nachweis eines Mangels an Iduronat-2-sulfatase-Enzymaktivität in Leukozyten, Fibroblasten oder Plasma. Die Messung der Iduronat-2-sulfatase in getrockneten Blutstropfen stellt ebenfalls eine nützliche Methode für die Diagnosestellung dar, da hierfür kein Heparin- und nur sehr wenig Blut benötigt werden. GAG= Glykosaminoglykane. IDS= Iduronat-2-sulfatase Gen. LSD= lysosomale Speichererkrankung. MPS= Mukopolysaccharidose.

### *2.7.2 Urin-Diagnostik*

Eine quantitative Analyse der GAGs im Urin ist ein sinnvolles erstes Screening-Instrument, um herauszufinden, ob der Patient an einer Form von Mucopolysaccharidose leidet. Eine Erhöhung der GAG-Spiegel im Urin ist ein Hinweis auf eine MPS, führt jedoch nicht zu einer spezifischen Diagnose(1).

Für diesen ersten unspezifischen Nachweis von Glykosaminoglykanen im Urin kann der sogenannte Berry-Test genutzt werden. Bei dieser Filterpapiermethode wird ein Urintropfen eines 24h-Sammelurins mit dem Farbstoff Toluidinblau eingefärbt und so eine vermehrte GAG-Ausscheidung mit dem Urin detektiert werden. Die GAG-Konzentration wird hier mit dem Kreatininwert des Patienten ins Verhältnis gesetzt.

Ist der Berry-Test auffällig, kann eine elektrophoretische Trennung der verschiedenen GAGs zur qualitativen Analyse genutzt werden. Die verschiedenen Mukopolysaccharidosen gehen jeweils mit der Ausscheidung spezifischer GAGs einher, so dass hier eine Zuordnung der MPS-Form möglich ist(44).

Ein negativer Urin-GAG-Test schließt ein Hunter-Syndrom oder eine andere MPS-Form nicht notwendigerweise aus. Falsch negative Ergebnisse können, bedingt durch mangelnde Sensitivität des Messverfahrens, auftreten(2).

### *2.7.3 Enzymaktivitätsmessung*

Der Gold-Standard in der MPS-II-Diagnostik ist die Messung der Enzymaktivität der Iduronat-2-Sulfatase in Leukozyten, Fibroblasten oder Plasma des Patienten. Auch eine Enzymaktivitätsmessung der I2S in einem trockenen Blutstropfen ist eine geeignete Methode. Da kein Heparin und nur wenig Blut benötigt wird, ist die Messung leicht durchzuführen, zudem ist sie breit verfügbar(45). Entscheidend ist, dass neben der Feststellung der verminderten I2S-Aktivität auch die normale Aktivität von mindestens einer weiteren Sulfatase nachgewiesen wird, um einen multiplen Sulfatase-Mangel als Differentialdiagnose zu MPS II auszuschließen(2).

### *2.7.4 Molekulargenetische Diagnostik*

Zur Detektion der genetischen Mutation, welche der verminderten Aktivität der Iduronat-2-Sulfatase zugrunde liegt, dienen unterschiedliche molekulargenetische Verfahren. Diese werden vor allem bei Patienten durchgeführt, die einen ungewöhnlichen Phänotyp aufweisen oder deren Enzymaktivitätsmessung kein eindeutiges Ergebnis

lieferte. Bei Nachweis einer Mutation im IDS2-Gen sollte im Anschluss auch Familienmitgliedern eine Genanalyse angeboten werden, um eine genetische Beratung durchzuführen und frühestmöglich ggf. weitere Betroffene zu erkennen(42).

In der Pränataldiagnostik bei Risikoschwangerschaften können aus der Amnionflüssigkeit, aus Nabelschnurblut oder durch Chorionzottenbiopsie embryonale Zellen für die genetische Analyse gewonnen werden. Ist eine Mutation bereits familiär bekannt, vereinfacht das die Diagnostik maßgeblich, es ist jedoch keine zwingende Voraussetzung für die erfolgreiche Diagnosestellung(46-48).

Um ein Hunter-Syndrom bei betroffenen Frauen zu diagnostizieren oder Konduktorinnen ausfindig zu machen, ist die verlässlichste Methode, auf familienspezifische Mutationen zu untersuchen. Ist eine solche Mutation nicht bekannt, kann eine Sequenzanalyse des gesamten Gens notwendig werden(47, 49).

## 2.8 Follow-up und symptombezogene Therapiekonzepte

Beim Hunter-Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung, welche systemisch progressiv verläuft und mit einer Vielzahl individuell unterschiedlich stark ausgeprägter Symptome und Komplikationen einhergeht. Follow-up und Therapie-Konzepte sind daher den spezifischen Bedürfnissen des Patienten anzupassen und umfassen sowohl symptomatische als auch kausale Behandlungsansätze.

### *2.8.1 Follow-up und Therapiekonzepte der Manifestationen am Bewegungsapparat*

Zur Einschätzung der Gelenkmobilität sollte bei Diagnosestellung eine körperliche Untersuchung mit Bestimmung des Bewegungsradius erfolgen, gefolgt von jährlichen Verlaufskontrollen. Hüfte und Wirbelsäule sollten initial radiologisch beurteilt werden. Eine erneute Bildgebung kann bei entsprechender Symptomatik erfolgen. Im Röntgenbild zeigen sich bei MPS II-Patienten i.d.R. typische Verdickungen aller Knochen, sowie unregelmäßige Ossifikationen der Epiphysen, Coxa valga und Gelenkkontrakturen.

Physiotherapie soll dazu beitragen körperliche Funktionen zu erhalten und zu verbessern. Mobilisierung, Kraft- und Ausdauertraining und das Training feinmotorischer Fähigkeiten stehen im Fokus. Fortschritte sollten dokumentiert werden. Studien konnten einen Nutzen der Therapie bisher jedoch nicht belegen(50).

Orthopädische Operationen können bei Patienten mit längerer Lebenserwartung sinnvoll sein. Hier handelt es sich meist um korrigierende Eingriffe an Gelenk- und Sehnenapparat(51).

### *2.8.2 Follow-up und Therapiekonzepte der ophthalmologischen Manifestationen*

Hornhauttrübung ist – anders als bei anderen Mukopolysaccharidosen – kein typisches Symptom bei Hunter-Syndrom. Papillenstauung, N. opticus-Atrophie und Dysfunktionen der Retina sind jedoch beschrieben. Jährliche ophthalmologische Untersuchungen sind daher empfohlen. Bei Vorliegen einer Papillenstauung sollten Ursachen, wie z.B. erhöhter Hirndruck, abgeklärt und behandelt werden (z.B. mittels Shunt-Anlage). Wichtig ist anzumerken, dass eine Papillenstauung keineswegs ein charakteristisches Zeichen von erhöhtem Hirndruck bei Hunter-Syndrom ist. Im Umkehrschluss kann eine Hirndruckerhöhung bei Nicht-Vorliegen einer Papillenstauung nicht ausgeschlossen werden(50).

### *2.8.3 Follow-up und Therapiekonzepte der otologischen/audiologischen Manifestationen*

Da ein progressiver Hörverlust bei MPS II die Lebensqualität der Patienten maßgeblich beeinträchtigt und unter anderem ggf. bestehende Verhaltensstörungen und Lernprobleme verstärken kann, ist eine kontinuierliche otologische und audiologische Diagnostik ab Erstdiagnose wichtig. Die Untersuchungen sollten jeweils im Abstand von 6-12 Monaten regelmäßig wiederholt werden(50).

Eine Parazentese des Trommelfells mit Einsatz von Paukenröhrchen kann zur Verbesserung der Hörfähigkeit beitragen. Auch der Gebrauch von Hörgeräten ist ggf. sinnvoll(52).

### *2.8.4 Follow-up und Therapiekonzepte der dentalen Manifestationen*

Alle 6 Monate sollte der Zahnstatus der Patienten zahnärztlich kontrolliert werden. Untersuchungen und Eingriffe an den Zähnen werden bei Patienten mit Hunter-Syndrom durch verminderte Beweglichkeit im Kiefergelenk häufig erschwert und müssen ggf. in Vollnarkose erfolgen. Aufgrund der vielfältigen Fehlbildungen im oberen Respirations-trakt, welche die Hunter-Patienten oft aufweisen(2), geht dies mit erheblichen Risiken einher(53).

### *2.8.5 Follow-up der abdominellen Manifestationen*

Bei jeder klinischen ärztlichen Untersuchung sollte ein besonderes Augenmerk auf das Abdomen der MPS-II Patienten gelegt werden. Häufig finden sich hier Hernien, sowie Hepatomegalie und Splenomegalie. Ultraschall, sowie ein MRT des Abdomens können zur Größenbestimmung von Leber und Milz genutzt werden(42).

### *2.8.6 Follow-up und Therapiekonzepte der respiratorischen Manifestationen*

Um die Atemwegsbeteiligung bei Patienten mit Hunter-Syndrom zu evaluieren, ist die Krankengeschichte, körperliche Untersuchung und Bildgebung von großer Bedeutung. Sofern der Patient in der Lage ist, die nötigen Anweisungen zu befolgen, kann die Spirometrie zur Prüfung der Lungenfunktion genutzt werden. Wenn möglich sollte anschließend eine jährliche Verlaufskontrolle erfolgen. Zur genauen Darstellung der Atemwege kann zudem eine Bronchoskopie sinnvoll sein. Diese wird bei MPSII-Patienten regelhaft in Vorbereitung einer Vollnarkose durchgeführt und kann mittels starrem oder flexiblem Bronchoskop erfolgen(50).

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom ist eine gängige Komplikation der obstruktiven Atemwegsbeschwerden bei MPS II. Die reduzierte Sauerstoffsättigung kann bei den Patienten zur Verringerung/Verlust von Tiefschlafphasen führen. Dies macht sich tagsüber u.a. durch Müdigkeit und Verhaltensauffälligkeiten bemerkbar(54).

Bei Verdacht auf Schlaf-Apnoe-Syndrom sollte eine Polysomnographie erfolgen. Im Schlaf werden hier verschiedene Messungen am Patienten durchgeführt. Dazu gehören die Messung der Thorax- und Abdomenbewegungen, Pulsoxymetrie zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung und des Pulses, EKG, Bestimmung des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ), EEG, sowie Ton- und Videodokumentation des schlafenden Patienten(55). Unter Umständen können diese Untersuchungen auch zuhause erfolgen. Eine Wiederholung ist nach 3-5 Jahren oder bei akuter Indikation empfohlen(50).

Eine operative Entfernung mechanischer Obstruktionen der oberen Atemwege (Tonsillektomie, Adenoidektomie) kann vorübergehend zu einer Besserung der respiratorischen Situation des Patienten führen. Da die Beteiligung der Atemwege bei Hunter-Syndrom jedoch progressiv verläuft, ist eine dauerhafte Beschwerdefreiheit auf diesem Weg nicht zu erreichen. Eine Möglichkeit, um die Ventilation der Lungen während des Schlafens zu verbessern, sind sogenannte CPAP-Beatmungsgeräte (CPAP = continuous positive airway pressure). Durch permanent aufrecht erhaltenen Überdruck, während der Spontanatmung, wird das endexpiratorische Kollabieren der terminalen

Atemwege verhindert. Eine Alternative ist das BiPAP-Gerät (BiPAP = biphasic positive airway pressure). Dieses unterstützt den Patienten vor allem in der Inspiration durch positiven Druck, in Expiration wird dieser verringert. Der Einsatz dieser Hilfsmittel erfordert eine Schulung von Patienten und Betreuungspersonen. Da die Maske sowie die Geräuschkulisse der Geräte während des Schlafes häufig als störend empfunden werden, ist die Compliance begrenzt(50, 56).

Eine Tracheotomie kann bei entsprechender Indikation erwogen werden. Bei MPS II-Patienten kommt es hier jedoch regelmäßig zu Komplikationen, wie z.B. der vermehrten Bildung von Granulationsgewebe. Ebenso verhält es sich bei Anlage von Stents in der Trachea(50).

Patienten mit Hunter-Syndrom sollten zur Infektionsprophylaxe die saisonale Influenza-Impfung sowie die Pneumokokken-Impfung erhalten. Eine frühe, konsequente Therapie bei Atemwegsinfekten ist essenziell. Zudem kann bedarfsadaptiert eine Gabe von Bronchodilatoren und Corticosteroiden (inhalativ oder oral) erfolgen(57).

#### *2.8.7 Follow-up und Therapiekonzepte der kardiovaskulären Manifestationen*

Zur kardialen Routinediagnostik gehören die Echokardiografie, Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten und das 12-Kanal-EKG. Wenn indiziert, kann auch eine Langzeit-Elektrokardiografie durchgeführt werden. Die Untersuchungen sollten bei Erstdiagnose und anschließend alle 1-3 Jahre wiederholt erfolgen(50). Bei Dysfunktion der Herzklappen ist eine Antibiotikaprophylaxe vor operativen Eingriffen sinnvoll. Bluthochdruck wird bei Hunter-Syndrom medikamentös therapiert sofern dies medizinisch indiziert ist(28).

Die progressiven Ablagerungen der GAGs in den Herzklappen sowie die resultierenden pathologischen Prozesse können zu Insuffizienzen und Stenosen der Klappen führen, welche schwer genug sind, um ein chirurgisches Eingreifen notwendig zu machen. Fallberichte zum erfolgreichen Klappenersatz bei MPS II-Patienten liegen vor (z.B. Mitralklappenersatz(58), kombinierter Ersatz von Aorten- und Mitralklappe(59)). Es konnte gezeigt werden, dass bei Bioprothesen derselbe Pathomechanismus zur Degeneration führt wie bei myxomatösen Klappenerkrankungen. Nach Aortenklappenersatz wieder explantierte Bioprothesen zeigten Lipideinlagerungen, oxidierte Low-Density-Lipoproteine, dichte inflammatorische Infiltrate und GAG-Einlagerungen. Auch ein Verlust der natürlichen, gewellten Oberfläche, der dichten Spongiosa und elastischer Fasern wurde festgestellt. Es scheint wahrscheinlich, dass die Lipidakkumulation in Bioprothesen eine Inflammationsreaktion fördert. Entzündungszellen wandern

in die Bioprothese ein und bilden GAGs, welche zur Bindung und Retention von Apolipoproteinen beitragen. Die retinierten low density Lipoproteine oxidieren (ox-LDL) und fördern die Bildung von Schaumzellen. Aktivierte Makrophagen produzieren vermehrt Metalloproteasen, die an der Gewebe-Degeneration und Kollagendestruktion beteiligt sind.

Wenngleich das Thromboembolierisiko bei mechanischem Klappenersatz, im Vergleich zu Bioprothesen, erhöht ist und eine lebenslange Antikoagulation nötig macht, ist bei Patienten mit pathologischer GAG-Akkumulation ein mechanischer Klappenersatz aufgrund der deutlich längeren Haltbarkeit sinnvoll(41).

Die Indikationsstellung zur Operation sollte bei MPS II-Patienten besonders sorgsam erfolgen. Der Allgemeinzustand des Patienten sowie potenzielle Risikofaktoren für peri- und postoperative Komplikationen sind zu berücksichtigen(31). Besonders die häufig vorliegenden Fehlbildungen der oberen Atemwege, ein kurzer, versteifter Hals, sowie ein instabiles Antlantoaxialgelenk können zu Problemen bei Intubation und postoperativem Atemwegsmanagement führen. Zum einen wird die Intubation deutlich erschwert, zum anderen können postoperativ auftretende Ödeme eine ggf. bereits bestehende Obstruktion der oberen Atemwege noch verschlechtern(60-62).

Aus den genannten Gründen werden trotz der hohen Prävalenz klinisch relevanter Klappenerkrankungen und guten Langzeitergebnissen bei MPS II nur selten Klappenreparatur- und Klappenersatzverfahren durchgeführt(9).

#### *2.8.8 Follow-up und Therapiekonzepte der neurologischen Manifestationen*

Bei Patienten, welche an der neuronopathischen Form des Hunter-Syndroms erkrankt sind, stellt der Hydrocephalus malresorptivus eine ernst zu nehmende neurologische Komplikation dar. Erste Symptome sind hier z.B. Verhaltensänderungen, Kopfschmerzen oder Sehstörungen. Zur Beurteilung der Liquorräume sollte bei Diagnosestellung eine Bildgebung des Schädels erfolgen (CT, MRT). Diese sollte bei unauffälligem Befund im Abstand von jeweils 1-3 Jahren regelmäßig wiederholt werden(50). Bei Patienten mit nachgewiesener Erweiterung der Ventrikel und/oder nachweislich erhöhtem intracerebralem Druck (ICP >25-30 cm H<sub>2</sub>O entspricht 18-22 mmHg) kann ein ventrikuloperitonealer Shunt zur Entlastung angelegt werden(63, 64).

Zum Ausschluss von Rückenmarkskompressionen, welche bei Hunter-Syndrom insbesondere im Bereich der Halswirbelsäule vermehrt auftreten, sollte initial eine MRT der cervikalen Wirbelsäule gemacht werden, Follow-up Untersuchungen sind anschlie-



ßend alle 1-3 Jahre indiziert. Operationen zur Dekompression können helfen irreversiblen Schäden des Rückenmarks vorzubeugen. Idealerweise sollte die operative Entlastung bei Einsetzten erster Symptome erfolgen bevor sich besagte chronische Schäden manifestieren.

Durch Flexion und Extension der Halswirbelsäule kann klinisch die atlantoaxiale Stabilität geprüft werden, welche bei MPS II häufig vermindert ist und somit ebenfalls einen Risikofaktor für die Kompression des Rückenmarks darstellt. Diese Untersuchung sollte bei Erstdiagnose und dann 2-3-jährlich erfolgen, sowie vor jeder Vollnarkose(50). Auch die kognitive Beteiligung bei MPS II-Patienten sollte klinisch geprüft und in jährlichen Abständen wiederholt evaluiert werden. Hierzu kann die neurologische Entwicklung anhand verschiedener kognitiver Fähigkeiten- sowie der Progress der neurologischen Symptomatik beurteilt werden(50).

Zu beachten ist, dass sensorische Defizite (z.B. Hörverlust) die Ergebnisse der neurologischen Tests beeinflussen. Es sollten daher immer mehrere Funktionsgebiete mittels altersgerechter Tests überprüft- und die Entwicklung der Ergebnisse im zeitlichen Verlauf berücksichtigt werden(65).

Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Sturheit oder Aggression finden sich in der Regel nur beim neuronopathischen Typ des Hunter-Syndroms. Eine medikamentöse Therapie (einschließlich neuer, atypischer Neuroleptika) hat sich als wenig wirksam erwiesen. Ein möglicher Ansatz in der Behandlung ist die Verhaltenstherapie.

Mit zunehmender neurologischer Beteiligung treten in vielen Fällen auch Krampfanfälle auf. Diese sind meist tonisch-klonisch und mittels antikonvulsiver Monotherapie gut beherrschbar.

Zum Ausschluss eines Karpaltunnelsyndroms eignen sich initial neurophysiologische Tests, u.a. die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. Diese sollten in jährlichen Abständen wiederholt werden(50). Unbehandelt kann das Karpaltunnelsyndrom zu irreversiblen Kontrakturen der distalen Interphalangealgelenke führen. Zudem treten Dysaesthesien, Sensibilitätsverluste der ersten drei Finger und Parästhesien der Thenarmuskulatur auf(66). Die Patienten klagen selten über Schmerzen bevor der Funktionsverlust auftritt, neurophysiologische Messverfahren detektieren eine Nervenkompression jedoch bereits vor Auftreten der Symptome. Die operative Dekompression führt zu rascher, anhaltender Verbesserung der Handfunktion(51, 67-69).

## 2.9 Systemische Therapieverfahren

### 2.9.1 Enzymersatztherapie mit Idursulfase

Bereits seit den frühen 1970er Jahren ist der Iduronat-2-Sulfatase-Mangel als Ursache des Hunter-Syndroms bekannt. Erstmals beschrieben wurde der Enzym-Mangel 1973 durch G. Bach et al.(18). 1990 gelang es schließlich der Forschungsgruppe von John Hopwood eine bis zur vollständigen Homogenität aufgereinigte Probe der Iduronat-2-Sulfatase zu gewinnen(70). Kurz darauf konnte das Iduronat-2-Sulfatase-Gen vervielfältigt werden. Dies war eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung einer rekombinanten I2S (Idursulfase) durch Shire 1996(71).

Seit 2007 steht, nach der Erstzulassung in den USA 2006, auch in Europa diese rekombinante Iduronat-2-Sulfatase, Idursulfase, unter dem Handelsnamen Elaprase®, für therapeutische Zwecke bei MPS II zur Verfügung. Das Enzym wird von einer humanen Zellreihe produziert und ist von der endogenen I2S nicht zu unterscheiden(72). Nach der intravenösen Applikation von Elaprase® gelangt das Enzym über rezeptorvermittelte Endozytose in die Zelle. Mannose-6-Phosphat-Reste der Oligosaccharidketten der Idursulfase binden hierfür den M6P-Rezeptor. Auch für den anschließenden intrazellulären Transport in die Lysosomen spielen M6P-Reste eine Schlüsselrolle(71). In den Lysosomen ersetzt die Idursulfase schließlich die Funktion der endogenen Iduronat-2-Sulfatase im Katabolismus der GAGs.

Die Sicherheit intravenöser Infusionen mit Idursulfase wurde in einer Phase I/II Studie an 12 Patienten untersucht. Neben der guten Verträglichkeit wurden hier bereits positive Effekte, wie reduzierte GAG-Spiegel, Verkleinerung von Leber und Milz, sowie eine Verbesserung der Gehstrecke, der Lungenfunktion und der Masse des linken Ventrikels beobachtet(73). In einer anschließenden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase II/III Studie mit 96 Patienten bestätigte sich die Wirksamkeit von Idursulfase. Zudem zeigte sich, dass eine wöchentliche Infusion mit 0,5 mg/kg Körpergewicht einer zweiwöchentlichen Infusion überlegen ist, so dass die Zulassung für diese Dosis erfolgte(74). Seit 2013 ist Idursulfase auch für die Behandlung von Kindern <5 Jahren zugelassen.

Die Forschung an der Enzymersatztherapie mit Elaprase® und ihren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf des Hunter-Syndroms werden weiterhin fortgesetzt. Im Fokus steht hier insbesondere die langfristige Prüfung der pulmonalen und kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, Urin-GAG-Spiegel und Ausscheidungsprofil, sowie Antikörper-Titer unter ERT(72).

Die Hunter Outcome Survey (HOS) ist eine unbefristete, globale Langzeit-Survey, die es sich zum Ziel gesetzt hat, Langzeitdaten zur Sicherheit und Effektivität der Enzymersatztherapie mit Elaprase® zu erheben und den Krankheitsverlauf von MPS II weiter zu untersuchen. Seit 2005 konnten die Daten von mehr als 1000 Patienten aus 124 Kliniken in 29 Ländern erfasst werden(33). Finanziert wird die Hunter Outcome Survey durch das Pharmaunternehmen Takeda Pharmaceutical Company Limited (ehemals durch Shire PLC(75)). Die bisherigen Ergebnisse der Hunter Outcome Survey zeigten, dass Patienten unter ERT ein längeres Überleben aufweisen als ohne Behandlung. Eine Regressionsanalyse (multivariate Cox-Regression) gab Hinweis darauf, dass das Sterberisiko unter ERT um 54% geringer ist als bei Patienten, die keine ERT erhalten(3). Auch für verschiedene klinische Parameter konnten bereits positive Effekte der ERT beobachtet werden. Eine 2017 veröffentlichte Analyse der HOS-Daten von 639 Patienten, welche über  $\geq 6$  Monate Idursulfase erhielten, zeigte, dass es unter der Therapie zu einer Reduzierung der Urin-GAG-Spiegel, sowie der Hepatosplenomegalie kommt und die Gehstrecke in 6 Minuten (6MWT) gesteigert werden kann. Zudem wurde beobachtet, dass die Masse des linken Ventrikels bei initial vorhandener Hypertrophie zurückgeht. Lag zu Beobachtungsbeginn keine Hypertrophie vor, so blieb die linksventrikuläre Masse unter ERT konstant. Auch die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) verbesserten sich. Besonders deutlich wurde die Verbesserung der klinischen Parameter innerhalb des ersten Behandlungsjahrs(4). Auch in vorhergegangenen Analysen der HOS-Daten waren bereits signifikante Effekte unter Enzymersatztherapie, in Form von reduzierten Urin-GAG-Spiegeln, sowie verminderten Leber- und Milzvolumina, aufgezeigt worden(75, 76).

Es existieren zudem verschiedene unabhängige Studien zu den Effekten der ERT auf den natürlichen Krankheitsverlauf von MPS II. Eine Auswahl soll im Folgenden vorgestellt werden.

Eine Studie mit 36 Patienten  $\leq 16$  Jahre bestimmte die forcierte Vitalkapazität (FVC), Mobilität, Gehstrecke in 6 Minuten, Körpergröße, Gewicht, Hörvermögen, Herzklappenerkrankungen, Karpaltunnelsyndrom sowie die Größe von Milz und Leber nach 12 und 24 Monaten ERT. Lediglich zwischen der Dauer der ERT und dem Größenwachstum (nicht jedoch dem Gewicht) konnte eine signifikante Assoziation aufgezeigt werden. Die Autoren Wyatt et al.(77) vermuteten, dass die geringe Probandenzahl, sowie ein Mangel an relevanten Daten die Trennschärfe (Power) der Studie verminderten

und daher keine weiteren Zusammenhänge signifikant nachgewiesen werden konnten.

In einer 2014 veröffentlichten Studie von Tomanin et al.(7) wurden 27 MPS II-Patienten verschiedener Altersstufen ( $\leq 5$  Jahre,  $>5$ - und  $\leq 12$  Jahre und  $>12$  Jahre) unter ERT evaluiert. Mit einer Follow-up-Zeit von 3,5 Jahren wurde eine Vielzahl an Symptomen und Krankheitszeichen erfasst, darunter u.a. Urin-GAG-Spiegel, Größe von Leber und Milz, Wachstum, neurologische Beteiligung und Herzklappenerkrankungen. Lediglich die Senkung der Urin-GAG-Spiegel erwies sich als signifikant. Andere klinische Zeichen verbesserten sich zwar bei einzelnen Patienten, die statistische Auswertung konnte jedoch keine signifikanten Veränderungen infolge der ERT nachweisen.

Eine multizentrische Open-Label-Studie mit 28 männlichen Probanden (Alter: 1,4 -7,5 Jahre), die über ein Jahr 52 Infusionen mit Idursulfase erhielten, zeigte ebenfalls eine Verminderung der Urin-GAG-Spiegel, sowie der Größe von Leber und Milz unter ERT(78).

Es gibt Hinweise darauf, dass ein früher Beginn der ERT bei sehr jungen Patienten das klinische Outcome positiv beeinflussen kann. Ideal scheint ein Therapiebeginn vor dem Auftreten irreversibler Veränderungen bzw. bevor wesentlicher Krankheitsprogress stattfindet(50, 79). So zeigten z.B. 8 Patienten einer Fallserie, bei denen die Therapie mit Idursulfase im Alter von  $<1$  Jahr begonnen wurde, eine Verbesserung und/ oder Stabilisierung der somatischen Manifestation. Eine systematische Evaluation liegt zu dieser Thematik noch nicht vor. Dies liegt unter anderem daran, dass die Identifizierung und Diagnostizierung bei sehr jungen Patienten ohne MPS II in der Familienanamnese nur mithilfe des Neugeborenen Screenings möglich ist. Dieses ist jedoch für MPS II in Deutschland noch nicht etabliert(80).

Idursulfase ist nicht Blut-Hirn-Schranken-gängig. Daher kann bei schwer betroffenen Patienten mit ZNS-Beteiligung nicht erwartet werden, dass es unter ERT zu einer Besserung oder Stabilisierung der neurologischen Symptomatik kommt. Dennoch kann die Therapie mit Idursulfase die Lebensqualität dieser Patienten steigern(50).

Eine Studie, welche 2009 erschienen ist, untersuchte 57 Patienten mit den MPS-Typen I, II, III, IV und VI über einen mittleren Zeitraum von 4,6 Jahren (Spanne: 0,9-21,1 Jahre) echokardiografisch. 12 der Probanden waren Patienten mit Hunter-Syndrom. Ziel der Studie war die Beurteilung der Herzbeteiligung im natürlichen Krankheitsverlauf, sowie unter verschiedenen Therapien, u.a. ERT mit Idursulfase. Zwar konnte eine deutliche kardiale Beteiligung insbesondere bei MPS I und II nachgewiesen werden,

bei den Patienten unter ERT wurde jedoch kein Effekt auf die Progression der Herzerkrankungen festgestellt. Dies könnte, so die Autoren, darin begründet sein, dass bei den Patienten ein höheres mittleres Alter, schwerere Herzerkrankungen und ein kürzeres Follow-up vorlagen(6).

Brands et al.(5) untersuchten im Rahmen einer prospektiven Studie 24 Kinder im Alter zwischen 1 und 18 Jahren mit MPS I, II und VI, darunter 6 MPS II Patienten. Die Patienten erhielten über bis zu 6 Jahre Enzyersatztherapie. Es konnten hier positive Effekte der ERT auf den linken Ventrikel gezeigt werden, bei 70% der Patienten normalisierte sich das Volumen des linken Ventrikels, bei 4 Patienten war diese Veränderung signifikant. Ein Effekt auf die Herzklappen konnte nicht nachgewiesen werden. So konnte in nur 15% der Fälle eine leichte Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz beobachtet werden, bei 40% der Patienten kam es zum Progress der MI.

Auch in anderen Studien konnte eine Reduktion der linksventrikulären Masse unter ERT bei MPS II beobachtet werden. Okuyama(81) beschrieb in einer japanischen Studie mit 10 erwachsenen MPS II-Patienten eine Verringerung des LVMI (Left Ventricular Mass Index) um 12,4%. Neueste Daten von 52 Patienten der Hunter Outcome Survey zeigen ebenfalls Verbesserungen der linksventrikulären Masse unter ERT. Die LVMI-Reduktion lag hier im Mittel bei 9,3%(4).

Wenngleich die bereits oben erwähnte Studie von Tomanin et al. keine signifikanten Effekte der ERT auf die Funktion und Struktur der Herzklappen nachweisen konnte, zeigte sich dennoch bei den meisten Patienten eine Stabilisierung oder leichte Verbesserung des Klappenzustandes, insbesondere der Mitralklappen- und Trikuspidalklappe(7).

In einem Bericht von Tajima et al.(79) wird der Krankheitsverlauf zweier Brüder mit der schweren, neuronopathischen Form des Hunter-Syndroms dokumentiert. Beide erhielten ERT, die Therapie wurde im Alter von 3,0 Jahren (älterer Bruder) und 4 Monaten (jüngerer Bruder) begonnen. Beim älteren Bruder lagen zu Therapiebeginn bereits Symptome vor, darunter auch kognitive Beeinträchtigungen und kardiale Dysfunktion. Nach 34 Monaten unter ERT zeigte sich eine Stabilisierung oder Verbesserung aller somatischen Anzeichen, inklusive der Herzfunktion (milde MI, leichte Deformierung der Wand des linken Ventrikels, normale Ejektionsfraktion (69%)). Lediglich die kognitive Leistung verschlechterte sich. Sein jüngerer Bruder zeigte im Vergleich bei Therapiebeginn noch keinerlei Symptome. Im Verlauf von 32 Monaten ERT blieb er frei von den somatischen Merkmalen, die sein Bruder im selben Alter gezeigt hatte. Er zeigte

lediglich milde Anzeichen einer Dysostosis multiplex und eine exsudative Otitis media. Die Echokardiografie, welche im Abstand von 11 Monaten durchgeführt wurde, zeigte keine Auffälligkeiten.

Es scheint naheliegend, dass ein früher Beginn der ERT Herzklappenverdickung und Klappendysfunktion verhindern oder mildern kann und der Ausbildung anderer somatischer Symptome vorbeugt. Dieser Eindruck wird gestärkt durch Beobachtungen, die in Fallstudien zu Patienten mit ERT bei MPS I und IV gemacht wurden(82, 83).

Eine groß angelegte, unabhängige Studie aus England wurde 2020 im Journal „Molecular Genetics and Metabolism“ veröffentlicht. Untersuchungen von 110 MPS II-Patienten, davon 78 enzymtherapiert, über einen Zeitraum von über 10 Jahren zeigten ein deutlich verbessertes Überleben unter ERT. Zudem verbesserte dieser Studie zufolge ein früher Therapiebeginn das respiratorische Outcome mit 16 Jahren. Es konnte hier jedoch kein signifikanter Einfluss der ERT auf das Hörvermögen, Karpaltunnelsyndrom und Progression der Herzklappenerkrankung festgestellt werden. Die Autoren merkten an, dass die steigende Lebenserwartung unter ERT bei gleichzeitig fortschreitender Herzklappenerkrankung dazu führen könne, dass künftig herzchirurgische Interventionen zunehmend bei älteren MPS II-Patienten notwendig werden könnten(8).

### *2.9.2 Idursulfase beta*

Als weitere Möglichkeit einer i.v.-Enzymersatztherapie steht in einigen Regionen Idursulfase beta (Hunterase®, Green Cross Corp., Yongin, Korea) zur Verfügung. Dieses Enzym wird nicht durch eine humane Zelllinie produziert, sondern durch gentechnisch veränderte Ovarialzellen chinesischer Hamster. Eine randomisierte, einfach-verblindete Phase I/II Studie mit 31 Probanden lieferte vielversprechende Ergebnisse(72, 84).

### *2.9.3 Intrathekale Applikation von Idursulfase IT*

Ca. zwei Drittel der Patienten mit Hunter-Syndrom leiden unter einer neurologischen Symptomatik, welche den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität grundlegend beeinflusst. Erwartungsgemäß gelangen i.v. verabreichte Proteine nicht über die Blut-Hirn-Schranke. Auch Tierversuche mit Idursulfase zeigten, dass bei i.v.-Applikation keine nennenswerten Wirkstoffkonzentrationen im ZNS erreicht werden(72). Gegenstand aktueller Forschung ist die intrathekale Applikation von Idursulfase-IT. Dieses überarbeitete Molekül kann über eine spezielle Technik direkt in den Liquor eingebracht werden. Präklinische Studien an Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) zeigten,

dass auf diesem Weg hohe Konzentrationen des Wirkstoffes im ZNS erreicht werden können. Zudem konnten keine klinischen Zeichen oder systemische Läsionen festgestellt werden, welche gegen eine Weiterentwicklung dieser Therapie sprechen würden(85, 86). Auch erste klinische Studien zu diesem Verfahren konnten bereits abgeschlossen werden. Eine Phase I/II Studie zeigte eine Reduzierung der GAG-Spiegel im Liquor um bis zu 90% bei intrathekaler Idursulfase-IT-Applikation von 10mg und 30 mg pro Monat(87). Eine Phase II/III Studie von Shire, zur Therapie mit Idursulfase IT zusätzlich zu Elaprase®, wurde im Dezember 2018 abgeschlossen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02055118). Ergebnisse hierzu sind noch nicht veröffentlicht. Eine Langzeitstudie zu klinischem Outcome und Sicherheit der Idursulfase IT- Therapie in Verbindung mit Elaprase läuft voraussichtlich noch bis 2021 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01506141)(72).

#### *2.9.4 Stammzelltransplantation*

Die Transplantation von Knochenmark, peripher entnommenen hämatogenen Stammzellen oder von Stammzellen aus Nabelschnurblut führte bei ausgewählten lysosomalen und peroxisomalen Speicherkrankheiten nachweislich zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Spender-Stammzellen über die Bluthirnschranke des Empfängers migrieren können, zu Mikrogliazellen differenzieren und lysosomale Enzyme produzieren. Zellen des ZNS können diese in ihre Lysosomen aufnehmen, wo sie ihre Stoffwechselfunktion erfüllen.

Für die Mukopolysaccharidose II liegen zu diesen Verfahren keine kontrollierten klinischen Studien vor. Fallstudien geben Hinweis darauf, dass die Stammzelltransplantation sich positiv auf periphere Symptome der MPS II auswirkt, so wurden z.B. eine Verbesserung der Gelenkmobilität und eine Normalisierung der Herzfunktion in Folge der Therapie beobachtet. Ein deutlicher Effekt auf die neurologische Symptomatik schwer betroffener Patienten konnte hingegen nicht beobachtet werden(88, 89). Die hohe Morbidität und Mortalität dieser Verfahren führte jedoch in der Vergangenheit dazu, dass Experten-Leitlinien von diesen Verfahren in der MPS II-Behandlung abrieten(42, 72, 90).

Eine Studie von 2017 verglich das Outcome von 146 Patienten nach hämatogener Stammzelltransplantation (HSCT) mit dem von 51 Patienten unter ERT und 15 unbehandelten Patienten. Die analysierten Daten stammten vorwiegend aus der Literatur, 27 neue Patienten wurden ebenfalls eingeschlossen. Nach HSCT zeigten die Stamm-

zell-transplantierten Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine stärkere Verbesserung somatischer Krankheitszeichen (Gelenkmobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens) sowie eine stärkere Senkung der GAG-Spiegel im Blut. Zudem konnte im Schädel-MRT eine Stabilisierung oder Verbesserung der cerebralen Befunde festgestellt werden. Jedoch kam es auch in dieser Studie vermehrt zu Transplantations-assoziierten Komplikationen, u.a. Graft-versus-Host-Reaktionen(91).

#### *2.9.5 Gentherapie, Fusionsprotein-Technik*

Die Forschung an möglichen gentherapeutischen Ansätzen in der Behandlung von MPS II befindet sich noch im präklinischen Stadium. Gegenstand der Experimente sind unter anderem virale Vektoren, Stammzell-Gentherapie und nicht-virale Technologien. Zur Verminderung der GAG-Akkumulation werden zudem verschiedene Substanzen untersucht, darunter auch Genistein und Polypentosansulfat. Weitere Gen-Therapien, wie z.B. die Antisense-Technologie, befinden sich noch im Frühstadium der Forschung.

Auch die Fusionsprotein-Technik forscht an der Entwicklung neuer Therapien für MPS II. Unter anderem stehen hier Strategien zur Überwindung der Bluthirnschranke im Fokus. Ein Ansatz hierzu beinhaltet ein Fusionsprotein aus einem gentechnisch modifizierten monoklonalen Antikörper und I2S. Über den endogenen Insulin-Rezeptor wird das therapeutische Enzym in die Nervenzelle transportiert (Phase I Studie ClinicalTrials.gov identifiziert: NCT02262338). Auch der Transferrin- und LDL-Rezeptor-Pathway könnte als Ansatzpunkt für die Überwindung der Bluthirnschranke zu therapeutischen Zwecken dienen. Geeignete Peptid-Carrier hierfür befinden sich noch in der Entwicklung(72).

## 2.10 Zusammenfassung Literaturdiskussion

Das Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose II, MPS II) ist eine progressiv verlaufende, X-chromosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Mit einer Inzidenz von ~ 1 in 170.000 männlichen Geburten gehört MPS II zu den häufigsten Mukopolysaccharidosen. Von MPS II sind in erster Linie männliche Patienten betroffen. Die Ursache der Erkrankung ist ein Mangel an Iduronat-2-Sulfatase. Diesem können verschiedene Mutationen des ID2S-Gens zugrunde liegen. Der Enzym-Mangel resultiert in einer Akkumulation von Dermatan- und Heparansulfat in verschiedenen Organen und Geweben und in einer vermehrten Ausscheidung der Stoffwechselprodukte mit dem Urin. Zu den typischen Symptomen der Erkrankung zählen vergrößerte faziale



Strukturen, eingeschränkte Mobilität durch Versteifung der Gelenke, Karpaltunnelsyndrom, Hepato- und Splenomegalie, obere Atemwegsobstruktionen und Herzklappenerkrankungen. Insbesondere respiratorische und kardiale Komplikationen können die Morbidität und Mortalität der Patienten maßgeblich steigern. Erste Symptome der Erkrankung treten in der Regel nach dem 2. Lebensjahr auf. Man unterscheidet zwei Formen der MPS II. Es gibt die milde, non-neuronopathische- und die schwere, neuronopathische Form. Letztere ist häufiger (ca. 2/3 der Fälle) und geht mit mentaler Retardierung, vergleichsweise frühem Krankheitsbeginn und geringerer Lebenserwartung einher.

Eine frühe Diagnosestellung und adäquate Therapie kann den Krankheitsverlauf mildern und Spätkomplikationen vorbeugen. Neben kausalen Therapieansätzen spielt die symptomatische Behandlung eine wichtige Rolle.

Die seit 2007 in Europa zugelassene i.v.-Enzyersatztherapie mit der rekombinanten Iduronat-2-Sulfatase, Idursulfase (Handelsname: Elaprase®), ist gut etabliert und wirkt sich u.a. nachweislich positiv auf Urin-GAG-Spiegel, Hepatosplenomegalie und die Gehstrecke in 6 Minuten aus. Auch Effekte auf die kardiale Symptomatik unter ERT sind beschrieben, insbesondere eine Rückbildung der Herzhypertrophie konnte beobachtet werden. Da Elaprase® die Blut-Hirn-Schranke erwartungsgemäß nicht passiert, können bei intravenöser Applikation keine therapeutisch effizienten Wirkspiegel im ZNS erreicht werden. Die neurologische Symptomatik bleibt unter der Therapie mit Elaprase® daher unbeeinflusst.

Für die Auswirkung der ERT auf die Herzklappenbeteiligung bei MPS II liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten vor, welche eine signifikante Verbesserung der Symptomatik unter ERT hinreichend belegen.

Ergänzend zur ERT ist in der Regel eine symptomatische Therapie notwendig.

Auch mittels Stammzelltransplantation konnten in der Therapie der MPS II bereits positive Effekte erzielt werden. Die aktuelle Studienlage zeigt jedoch, dass dem möglichen Nutzen dieser Methode auch erhebliche Risiken (erhöhte Mortalität und Morbidität) gegenüberstehen.

Alternative Therapieverfahren, welche sich zum Teil noch in der präklinischen Entwicklung befinden, nutzen u.a. gentherapeutische Ansätze und Fusionsproteintechnik.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenakquisition

Die kardiologische Betreuung von Patienten mit Hunter-Syndrom erfolgt im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz seit 1992. Insgesamt 80 männliche Patienten konnten für die Untersuchung akquiriert werden. Der Zeitraum des Follow-ups lag zwischen 1 und 14,8 Jahren.

### 3.2 Kardiologische Untersuchungen

Die kardiologische Diagnostik erfolgte in den Räumlichkeiten der Ambulanz für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz (Leitung Prof. Kampmann). Die Patienten erhielten eine ausführliche körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung und Echokardiographie.

#### 3.2.1 Demographische Daten

Bei der Vorstellung wurden folgende Parameter erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht [kg]
- Körpergröße [cm]

Zudem erfolgte die Berechnung des Bodymaßindex (BMI) und der Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA), um eine bessere Normierung der Daten des Patientenkollektivs zu ermöglichen.

$$\text{BMI} = \text{Gewicht [kg]} / \text{Körpergröße [cm]}^2$$

Formel: Errechnung des Bodymaßindex nach Llewellyn-Jones D und Abraham SF(92)

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425}$$

Formel: Errechnung der Körperoberfläche nach Du Bois D und Du Bois EF(93)

#### 3.2.2 Elektrokardiografie

Zeitgleich mit der echokardiographischen Untersuchung wurde die Herzaktion des Patienten mittels Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Hierfür wurde der EKG-Schreiber von Philips PageWriter TC70 verwendet. Die Aufzeichnungsgeschwindigkeit lag bei

50 mm/s zur Abmessung von kardialen Strukturen bzw. 100 mm/s zur Zeitmessung der Herzaktion. Somit war die Auswertung eines vollständigen Zyklus auf dem Monitorbild möglich.

### *3.2.3 Blutdruckmessung*

Zudem wurde der Blutdruck der Patienten bestimmt. Bei jeder Untersuchung erfolgte eine Bestimmung des diastolischen- und systolischen Blutdrucks, woraus der arterielle Mitteldruck errechnet wurde (MAD). Neben den Blutdruckwerten wurde zudem die Herzfrequenz bestimmt. Je nach Alter bzw. Armumfang des Patienten wurde die passende Manschette zur Messung verwendet. Für die Blutdruckmessung wurden die Geräte DINAMAP V100, Philips MP5 neonatal und Philips SureSigns VS2+ eingesetzt.

Als hyperten werden bei Erwachsenen systolische Blutdruckwerte  $>140$  mmHg eingestuft(94). Bei Kindern und Jugendlichen gelten Werte oberhalb der 90. Perzentile als erhöht-normal, Werte oberhalb der 95. Perzentile als hyperten. Die Blutdruckperzentilen sind erstellt worden anhand von Normwerten in Bezug auf Geschlecht, Alter und 7 verschiedene Größenkategorien(95).

### *3.2.4 Echokardiographie*

Die Ultraschalluntersuchung des Herzens erfolgte entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE)(96). Die Untersuchung wurde am liegenden Patienten durchgeführt. Dieser wurde in Halbseitenlage mit leicht angehobener rechter Körperhälfte gelagert. Es wurde das Ultraschallgerät Philips IE 33 eingesetzt. Je nach Alter bzw. Größe des Patienten wurde ein Sectorscanner von 2,5 MHz, 3,5 MHz, 5 MHz oder 7,5 MHz verwendet. Einmalig wurden die Pre- und Post-Processing Signale am Gerät eingestellt und anschließend bei allen Untersuchungen verwendet. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden digital aufgezeichnet. Messungen wurden mindestens dreimal durchgeführt und ihr Mittelwert errechnet, da Atmung sowie Vor- und Nachlast zu Varianzen führen können (sog. Beat-to-beat-Varianz).

Zur Standardisierung und Qualitätskontrolle der im M-Mode bestimmten Parameter empfiehlt die ASE die Verwendung festgelegter Punkte zur Vermessung kardialer Strukturen. Auch die Messzeitpunkte in den verschiedenen Phasen der Herzaktion sind in den Empfehlungen der ASE definiert (enddiastolisch, endsystolisch etc.)(96). Alle M-Mode-Echokardiographien wurden entsprechend dieser Empfehlungen durchgeführt.

Da im M-Mode nur ein Ausschnitt des Ventrikels untersucht werden kann, wurde zusätzlich eine visuelle Überprüfung der Messung im 2D-Echtzeitmodus durchgeführt. Nur wenn die verschiedenen Bereiche des Ventrikels ein uniformes, symmetrisches Kontraktionsmuster aufweisen, können die Messungen im M-Mode als repräsentativ für den gesamten Ventrikel angesehen werden. Liegt eine Asynergie vor, sind die errechneten Daten dagegen fehlerhaft(97).

Die Durchführung und Auswertung der Echokardiographie erfolgten durch einen einzigen erfahrenen Kardiologen.

Folgende Parameter wurden im M-Mode erhoben:

- IVSD (Dicke des Interventrikularseptums enddiast.)
- IVSS (Dicke des Interventrikularseptums endsyst.)
- LVED (Durchmesser linker Ventrikel enddiast.)
- LVIS (Durchmesser linker Ventrikel endsyst.)
- PWD (posteriore Wanddicke enddiast.)
- PWS (posteriore Wanddicke endsyst.)
- Ao (Aortenklappendurchmesser)
- LA (Durchmesser li. Vorhof bei atrialer Diastole)
- RVAWd (enddiastolische Dicke der freien anterioren Wand des RV)
- LVEDV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen)
- LVESV (linksventrikuläres endsystolisches Volumen)

Aus den gemessenen Parametern konnten im Anschluss die folgenden Werte berechnet werden.

Errechnung der linksventrikulären Muskelmasse nach ASE:

$$LVM_{ASE} = 1,04 \times (IVSD + LVED + PWD)^3 - LVED^3$$

Formel: LVM<sub>ASE</sub>: Linksventrikuläre Muskelmasse in g, IVSD Enddiastolische Dicke des Interventrikularseptums, LVED Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels, PWD Enddiastolische Dicke der posterioren Wand des LV, 1,04: spezifisches Gewicht des Myokards in g(98)

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, erfolgte eine Indexierung der linksventrikulären Muskelmasse auf die Körpergröße:

$$LVM_{Größe} = LVM_{ASE} / KG^{2,7}$$

Formel: LVM<sub>Größe</sub> (in g/m<sup>2,7</sup>) korreliert auf die Körpergröße KG (m)

und auf die Körperoberfläche:

$$LVM_{BSA} = LVM_{ASE} / BSA$$

Formel: LVM<sub>BSA</sub> (g/m<sup>2</sup>): Linksventrikuläre Muskelmasse (g) indiziert auf die Körperoberfläche (BSA in m<sup>2</sup>, errechnet nach Du Bois und Du Bois(93))

(99, 100)

Das enddiastolische- und endsystolische Volumen des linken Ventrikels wurden mithilfe der Teichholz-Formel errechnet(97):

$$LVEDV = ((7/2,4 + LVED) \times LVED^3)$$

Formel: enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels LVEDV in ml, enddiastolischer Ventrikeldurchmesser LVED

$$LVESV = ((7/2,4 + LVES) \times LVES^3)$$

Formel: endsystolischen Volumens des linken Ventrikels LVESV in ml, LVES endsystolischer Ventrikeldurchmesser

In einer Studie mit 2000 gesunden Kindern wurden dieselben oben beschriebenen echokardiographischen Messungen und Berechnungen durchgeführt und Normwerte, sowie Perzentilen in Bezug zur BSA ermittelt. Diese wurden für diese Arbeit als Referenzwerte genutzt(101).

### 3.2.5 Beurteilung der Herzklappen

Alle 604 Echokardiogramme wurden durch einen einzigen, erfahrenen Kardiologen befundet.

Der Schweregrad der Herzklappenbeteiligung wurde klassifiziert nach Schmailzl und Kampmann(101, 102).

Die Veränderungen der Herzklappen wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Der ersten Gruppe werden Herzklappenbefunde zugeordnet, bei denen zwar eine Verdickung der Klappe vorliegt, jedoch keine Stenose oder Insuffizienz festzustellen ist.

In der zweiten Gruppe werden Herzklappeninsuffizienzen anhand ihres Schweregrades eingeteilt. Die Einstufung erfolgt für jede der 4 Herzklappen.

- 0= keine Insuffizienz
- 1= minimale Insuffizienz
- 2= geringe bis moderate Insuffizienz
- 3= moderate Insuffizienz
- 4= schwere Insuffizienz

Die dritte Gruppe dient der Einteilung des Schweregrades von Klappenstenosen. Hier wird unterschieden in Atrioventrikular- und Taschenklappen.

Stenose der AV-Klappen

- Grad 0= normaler Einfluss
- Grad 1 = forcierter/beschleunigter Einfluss mit Gradient  $\leq 2,5$ mmHg im Durchschnitt
- Grad 2 = über 2,5 aber  $\leq 5$ mmHg im Durchschnitt
- Grad 3 = Durchschnittsgradient von  $> 5$  aber  $\leq 10$ mmHg
- Grad 4 =  $> 10$ mmHg

Stenose der Taschenklappen

- Grad 1 =Spitzengradient  $< 20$ mmHg
- Grad 2 = Spitzengradient  $< 50$ mmHg
- Grad 3 = Spitzengradient  $> 50$ mmHg

Zur Einschätzung der hämodynamischen Konsequenz der Herzklappenerkrankung wurde zudem folgende weitere Einteilung vorgenommen:

- Grad 0 = keine Klappenerkrankung
- Grad 1 = minimale Klappenerkrankung
- Grad 2 = milde Klappenerkrankung, ohne ventrikuläre oder atriale Kompensation, Hypertrophie oder Vergrößerung
- Grad 3 = moderate, aber signifikante Klappenerkrankung
- Grad 4 = schwere Klappenerkrankung

Machte die Herzklappenbeteiligung eine Operation nötig verblieb der Patient auch anschließend in Grad 4.

### 3.3 GAG-Messung im Urin

Zur Quantifizierung der ausgeschiedenen GAGs (Dermatansulfat) wird die GAG-Konzentration in einer 24h-Urinprobe bestimmt. Als Bezugsgröße wird die Kreatininmenge der Urinprobe verwendet (GAG [ $\mu\text{g}/\text{mg}$  Crea]).

Theoretisch erfolgt die Aussetzung gegenüber nicht abgebauten Stoffwechselprodukten bei chronisch progressiven Speichererkrankungen in Abhängigkeit von der Zeit. Dies resultiert in zunehmender Schädigung von Organen und Zellen. Zur Errechnung der GAG-Lebenszeitbelastung wurde zunächst das Verhältnis von GAG [ $\mu\text{g}$ ] zu Kreatinin[mg] aus einer 24h-Urinprobe ermittelt, die GAG-Belastung/d. Durch Multiplikation des Wertes mit der Gesamtanzahl der Lebensstage kann die GAG-Lebenszeitbelastung errechnet werden [ $(\mu\text{g}/\text{mg}$  Crea/d)\*d].

Formel:

$$\text{GAG}_{\text{Lebenszeit}} = (\text{GAG}_{24\text{h-Urin}}/\text{Kreatinin}_{24\text{h-Urin}}) \times \text{Anzahl der Lebensstage}$$

Diese Methode ermöglicht eine Einschätzung der Menge ausgeschiedener GAGs, welche grob die Lebenszeitbelastung durch Speichermaterial für den individuellen Patient widerspiegelt.

### 3.4 Statistische Datenanalyse

Zur Datenaufzeichnung wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft) verwendet. Die Durchführung der deskriptiven Statistik erfolgte mithilfe des Programms SPSS (Vers. 22 für Mac OS Software, IBM).

Die Daten werden angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Zusätzlich erfolgt die Angabe des 95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts, die Angabe des Medians, sowie von Maximum und Minimum (Spanne).

Für Gruppenvergleiche wurden der Student T-Test und der Fisher Exakt Test eingesetzt.

Kaplan-Meier-Kalkulationen und –Diagramme wurden mit SPSS aus dem vollständigen Datensatz erstellt. Unterschieden wurde in Patienten mit und ohne Enzyersatztherapie, um die kumulative Prävalenzrate moderater bis schwerer Klappenerkrankungen in Abhängigkeit vom Alter für beide Gruppen separat darzustellen. Für die Betrachtung der systematischen Zusammenhänge, z.B. zwischen Alter bei Auftreten von Klappenerkrankungen und Einsatz von ERT, wurde der Chi Quadrat Test verwendet. Die Signifikanzanalyse erfolgte hier durch den Log Rank Test. Zur Berücksichtigung von Kovariablen wurden Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Mittels ANOVA repeated measures wurde die Auswertung der Zusammenhänge zwischen Lebenszeit-GAG-Belastung und Auftreten von Klappenerkrankungen vorgenommen, da hierfür wiederholte Messungen am gleichen Kollektiv durchgeführt wurden.

Für alle statistischen Tests dieser Arbeit galten Ergebnisse ab einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  als signifikant.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von 1992 bis 2016 wurden insgesamt 80 Patienten mit enzymatisch gesicherter Mukopolysaccharidose II (Hunter-Syndrom) kardiologisch in der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz betreut. Zur Auswertung lagen 604 kardiologische Untersuchungen von 80 männlichen Patienten im Alter von 0,15-41,3 Jahren vor. Follow-up-Untersuchungen fanden in der Patientengruppe, die die Enzyersatztherapie erhielt, über einen Zeitraum von 1-14,2 Jahren statt (Mittelwert:  $4,6 \pm 3,9$  Jahre). In der Patientengruppe ohne Enzyersatztherapie erfolgte ein Follow-up über 0-14,8 Jahre (Mittelwert  $4,3 \pm 4,3$  Jahre). Alle Patienten der Studienpopulation sind europäischer Abstammung. 49 Patienten gehörten zum neuronopathischen Erkrankungstyp, 31 zum non-neuronopathischen. Eine Übersicht über die biometrischen/demographischen Charakteristika der Population liefert Tabelle 1. Hier zeigt sich, dass Körpergewicht, sowie Körperlänge und BSA der neuronopathischen Gruppe deutlich unter den Werten der non-neuronopathischen Gruppe liegen. Mit durchschnittlich  $6,7 \pm 4,4$  Jahren (Spanne 0,15-21,2 Jahre; Median 5,5 Jahre) fand die erste kardiologische Untersuchung bei den neuronopathischen Patienten deutlich früher statt (vgl. non-neuronopathische Gruppe:  $17,4 \pm 11,5$  Jahre (Spanne 1,85-41,3 Jahre; Median 15,9 Jahre)). Auch das Alter bei Beginn der Enzyersatztherapie war bei Patienten der neuronopathischen Gruppe deutlich niedriger ( $7,9 \pm 4,9$  Jahre versus  $19,7 \pm 10,5$  Jahre).

	Neuronopathisch	Non-neuronopathisch	p
Anzahl	49	31	
Alter bei erster kardiologischer Untersuchung (Jahre)	6.7 ± 4.4 5.5 (0.15 – 21.2)	17.4 ± 11.5 15.9 (1.85 – 41.3)	0.0001
Alter bei Beginn der ERT (Jahre)	7.9 ± 4.9 6.1 (1.9 – 21.2)	19.7 ± 10.5 19.3 (1.85 – 44.95)	0.0001
Gewicht (kg)	25.65 ± 9.9 23.5 (4.3 – 53.3)	42.4 ± 19.8 40.5 (12 – 93)	0.0001
Körperlänge (m)	1.1 ± 0.14 1.14 (0.6 – 1.37)	1.33 ± 0.23 1.36 (0.8 – 1.76)	0.0001
BSA (m <sup>2</sup> )	0.85 ± 0.22 0.84 (0.24 – 1.28)	1.2 ± 0.38 1.2 (0.53 – 1.93)	0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.17 ± 5.4 19.7 (9 – 40.3)	22.9 ± 6.7 23.1 (11.7 – 44.6)	0.067

**Tabelle 1: Biometrische Daten der Hunter Patienten Population separiert nach Phänotyp**

Mittelwert ± Standardabweichung; Median; Spanne (Minimum – Maximum)

## 4.2 Kardiovaskuläre Charakteristika

Die untenstehende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die erhobenen kardiovaskulären Daten. Besonders auffällig ist hier, dass die non-neuronopathischen Patienten im Mittel eine signifikant höhere linksventrikuläre Masse aufwiesen als die Patienten mit der neuronopathischen Form der MPS II (138 ± 73 g; Median 117g; Spanne 42-288 g versus 76 ± 32 g; Median 70g; Spanne 15-184g). Mit 14/31 (45,2%) erfüllten zudem deutlich mehr non-neuronopathische Patienten die Kriterien für eine linksventrikuläre Hypertrophie. In der neuronopathischen Gruppe war dies nur bei 14,3% der Patienten der Fall. 4/49 neuronopathischen MPS II-Patienten wiesen eine für ihr Alter unangemessen hohe Herzfrequenz auf, unter den non-neuronopathischen Patienten fanden sich keine derartigen Auffälligkeiten.

	Neuronopathisch	Non-neuronopathisch	p
Anzahl	49	31	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	112.7 ± 14 112 (78 – 137)	120 ± 16 115 (95 – 157)	0.085
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	69.7 ± 10 69 (51 – 100)	68.8 ± 12 66 (46 – 95)	0.78
Vorliegen arterieller Hypertension	2 / 49 (4%)	1 / 31 (3.3%)	0.9*
Herzfrequenz (bpm)	101.9 ± 22.6 96 (62 – 141)	86.8 ± 16.4 89 (57 – 120)	0.003
Für das Alter unangemessen hohe Herzfrequenz	4 / 49 (8.2%)	0/31 (0%)	0.04
linksventrikuläre Masse(g)	76± 32 70 (15 – 184)	138 ± 73 117 (42 – 288)	0.0001
Linksventrikuläre Masse Index zu BSA (g/m <sup>2</sup> ): LVMI	88 ± 24 86 (45– 150)	112 ± 47 97 (53 – 244)	0.005
Vorliegen von LVH (LVMI ≥ 110 g/m <sup>2</sup> )	7 / 49 (14.3%)	14 / 31 (45.2%)	0.004*
Ejektionsfraktion (%)	63.5 ± 7.1 62 (46 – 80)	66 ± 7.6 67 (53 – 88)	0.158
Reduzierte systolische Funktion (EF< 50%)	2/49 (4.1%)	1/31 (3.2%)	0.9*

Tabelle 2: kardiovaskuläre Basisdaten der Hunter Patienten Population separiert nach Phänotyp

Mittelwert ± Standardabweichung; Median; Spanne (Minimum – Maximum)

Wie in Tabelle 3 ersichtlich konnten keine Unterschiede im Auftreten von Klappenerkrankungen zwischen der neuronopathischen und der non-neuronopathischen Patientengruppe festgestellt werden. Die Verteilung von Patienten ohne Klappenerkrankung sowie von Patienten mit moderater-schwerer Klappenerkrankung ist in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

	Neuronopathisch		Non-neuronopathisch		p
Anzahl	49		31		
	Stenose	Insuffizienz	Stenose	Insuffizienz	
	10	14	15	15	0.07*
Anzahl Patienten mit Herzklappenbeteiligung	20		21		0.06*
Klappenverdickung ohne Stenose oder Insuffizienz	41/49		30/31		0.1*
Keine Klappenerkrankung	28/49		11/31		
Milde Klappenerkrankung	11/49		9/31		
Moderate Klappenerkrankung	7/49		8/31		
Schwere Klappenerkrankung	2/49		4/31		

**Tabelle 3: Herzklappenbeteiligung der Hunter Patienten Population separiert nach Phänotyp**

Dargestellt in Abbildung 1 ist die prozentuale Verteilung der Klappenerkrankungen im gesamten Kollektiv der MPS II-Patienten. Mit jeweils über 50% machen hier die Aortenklappeninsuffizienz und die Mitralklappeninsuffizienz den größten Anteil der Klappenerkrankungen aus. Knapp 30% der Patienten wiesen eine Mitralklappenstenose auf, eine Aortenklappenstenose lag bei <25% der Patienten vor. Mit unter 10% Erkrankungsrate waren die Pulmonal- und Trikuspidalklappeninsuffizienz deutlich seltener vertreten, Stenosen von Pulmonal- oder Trikuspidalklappen konnten bei keinem der Patienten festgestellt werden.

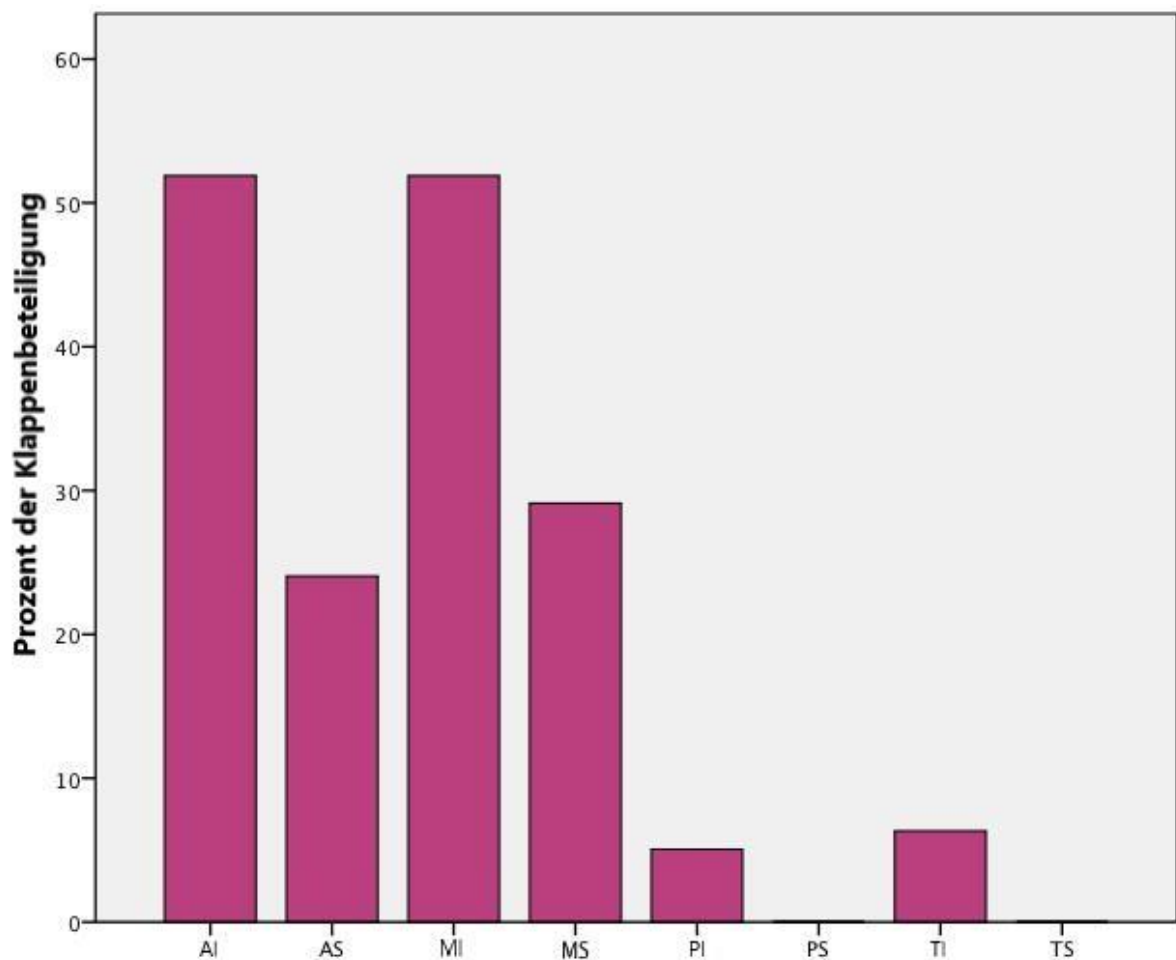


Abbildung 6: prozentuale Verteilung der Klappenbeteiligung im gesamten MPS II-Patientenkollektiv

N=80 Patienten – Prozent betroffener Herzklappen

AI = Aortenklappeninsuffizienz, AS = Aortenklappenstenose, MI = Mitralklappeninsuffizienz, MS = Mitralklappenstenose, PI = Pulmonalklappeninsuffizienz, PS = Pulmonalklappenstenose, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, TS = Trikuspidalklappenstenose

### 4.3 Lebenszeit-GAG-Belastung und Herzklappenerkrankungen

Zu Auswertung standen insgesamt 201 GAG-Messungen von 59 Patienten zur Verfügung. Diese wurden jeweils mit dem zugehörigen Echokardiogramm korreliert. Die untenstehenden Tabellen 4 und 5 geben einen Überblick über die erhobenen Daten. Die Ergebnisse zeigen eine höhere Lebenszeit-GAG-Last bei Patienten mit moderater bis schwerer Klappenerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne Klappenerkrankung. Diese Korrelation erwies sich sowohl für die neuronopathische als auch für die non-neuronopathische Patientengruppe als signifikant ( $p < 0,01$ ). Es konnte hingegen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Lebenszeit-GAG-Last zwischen den neuronopathischen MPSII-Patienten und den non-neuronopathischen MPSII-Patienten ohne Klappenerkrankung festgestellt werden. Ebenfalls besteht kein signifikanter Unterschied in der Lebenszeit-GAG-Last zwischen neuronopathischen und non-neuronopathischen MPSII-Patienten mit moderater bis schwerer Klappenerkrankung.

	Neuronopathisch		Non-neuronopathisch		p
<b>Anzahl</b>	49		31		
	Keine Klappenerkrankung	Moderate bis schwere Klappenerkrankung	Keine Klappenerkrankung	Moderate bis schwere Klappenerkrankung	
<b>Anzahl verfügbarer Patienten mit Messungen</b>	28/28	8/21	5/11	18/20	
<b>Lebenszeit-GAG-Belastung ((<math>\mu\text{g}/\text{mgCrea}/\text{d}</math>)*d)</b>	209194 $\pm$ 94149	537950 $\pm$ 396513	145518 $\pm$ 70335	577722 $\pm$ 353303	<0.01

Tabelle 4: Herzklappenbeteiligung in Bezug zu Phänotyp und Lebenszeit-GAG-Belastung

Zudem zeigen die Daten eine positive Korrelation von Lebenszeit-GAG-Last und dem Grad der Klappenerkrankung. Dieser Zusammenhang findet sich in Abbildung 2 als Boxplot-Diagramm graphisch dargestellt. Es kann darüber hinaus festgestellt werden, dass der Grad der Klappenerkrankung nicht nur mit steigender GAG-Last, sondern auch mit steigendem Patientenalter zunimmt. So liegt das Erkrankungsalter für eine milde Klappenerkrankung bei durchschnittlich 11,9 Jahren ( $\pm 4,9$  Jahre; Median 13,3

Jahre) und die Lebenszeit-GAG-Last bei Patienten mit milder Klappenerkrankung bei 513927 ( $\mu\text{g}/\text{mgCrea}/\text{d}$ )\*d ( $\pm$  324584( $\mu\text{g}/\text{mgCrea}/\text{d}$ )\*d; Median 394875 ( $\mu\text{g}/\text{mgCrea}/\text{d}$ )\*d)). Dagegen liegt das Erkrankungsalter für schwere Klappenerkrankung mit durchschnittlich 19,3 Jahren ( $\pm$  13,7 Jahre; Median 17,1 Jahre) deutlich höher und auch die Lebenszeit-GAG-Last ist höher (717654  $\pm$  430745 ( $\mu\text{g}/\text{mgCrea}/\text{d}$ )\*d; Median 529813 ( $\mu\text{g}/\text{mgCrea}/\text{d}$ )\*d).

Ergänzend muss angemerkt werden, dass die unten tabellarisch aufgeführten GAG-Last-Werte der Patienten mit moderater Klappenerkrankung nicht in den beschriebenen Zusammenhang passen, da sie im Mittel geringer sind als die der Patienten mit milder Klappenerkrankung. Ggf. kann das auf die geringe Fallzahl in dieser Gruppe zurückgeführt werden (2 Patienten). Trotz dieser Unregelmäßigkeit ist der beschriebene Zusammenhang als signifikant zu bewerten ( $p=0,0001$ ).

	<b>Keine Klappen- erkrankung</b>	<b>Milde Klappen- erkrankung</b>	<b>Moderate Klappen- erkrankung</b>	<b>Schwere Klappen- erkrankung</b>	<b>P</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	39	20	15	6	
<b>Erkrankungsalter (Jahre)</b>	7.3 $\pm$ 8.5 3.98 (0.15 – 42)	11.9 $\pm$ 4.9 10.5 (4.74 – 21.2)	15.4 $\pm$ 10.9 13.3 (2.8 – 41.2)	19.3 $\pm$ 13.7 17.1 (6.2 – 35.1)	0.0001 $\ddagger$
<b>Anzahl der Patienten mit GAG-Messungen</b>	34/39	16/20	2/15	6/6	
<b>Lebenszeit-GAG-Belastung ((<math>\mu\text{g}/\text{mgCrea}/\text{d}</math>)*d)</b>	199830 $\pm$ 92977 194698 (27498 – 384251)	513927 $\pm$ 324584 394875 (187758 – 1430000)	369275 $\pm$ 217772  (215287, 523264)	717654 $\pm$ 430745 529813 (399485 – 1660000)	0.0001 $\ddagger$

Tabelle 5: Erkrankungsalter und Lebenszeit-GAG-Belastung in Bezug zum Grad der Herzklappenbeteiligung

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Median; Spanne (Minimum – Maximum)

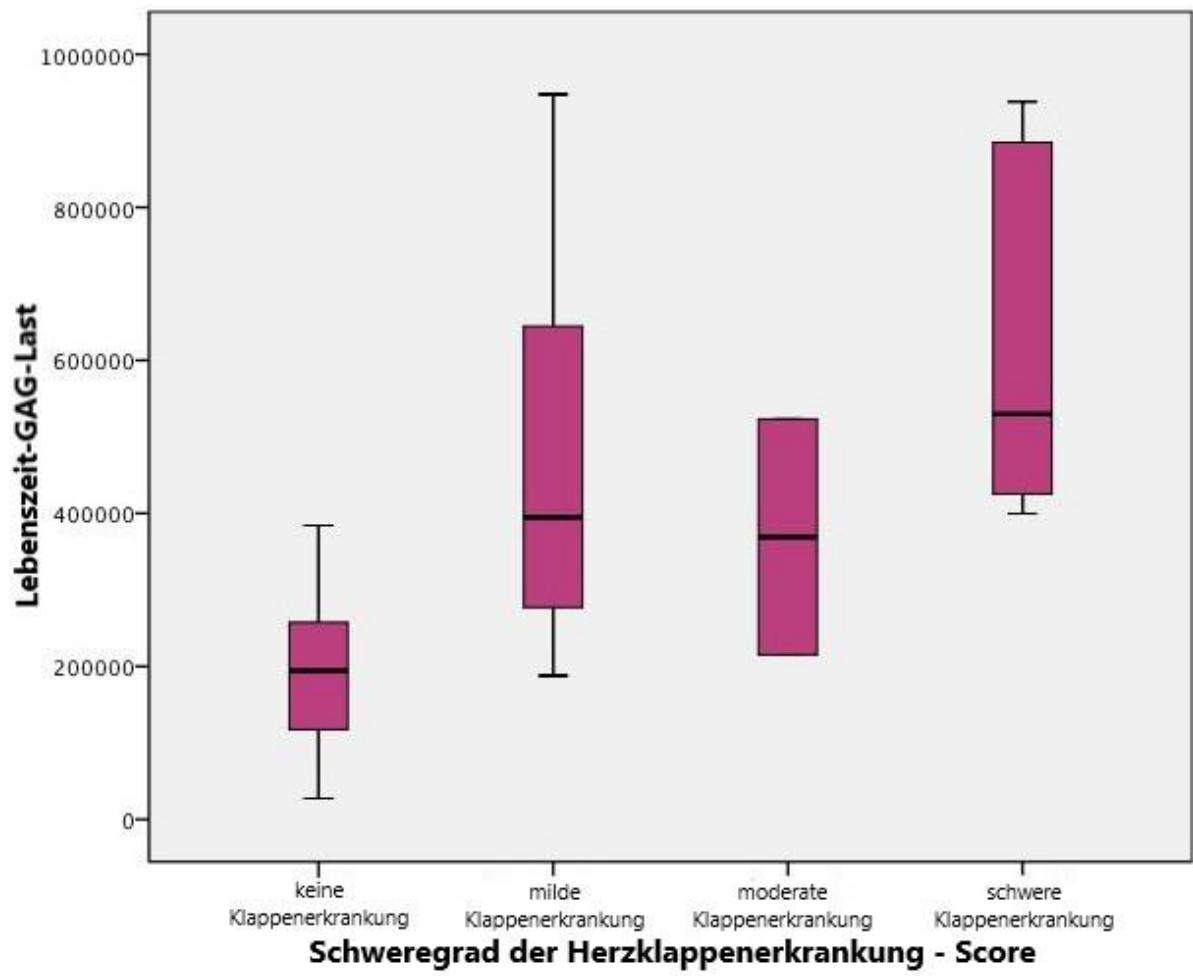
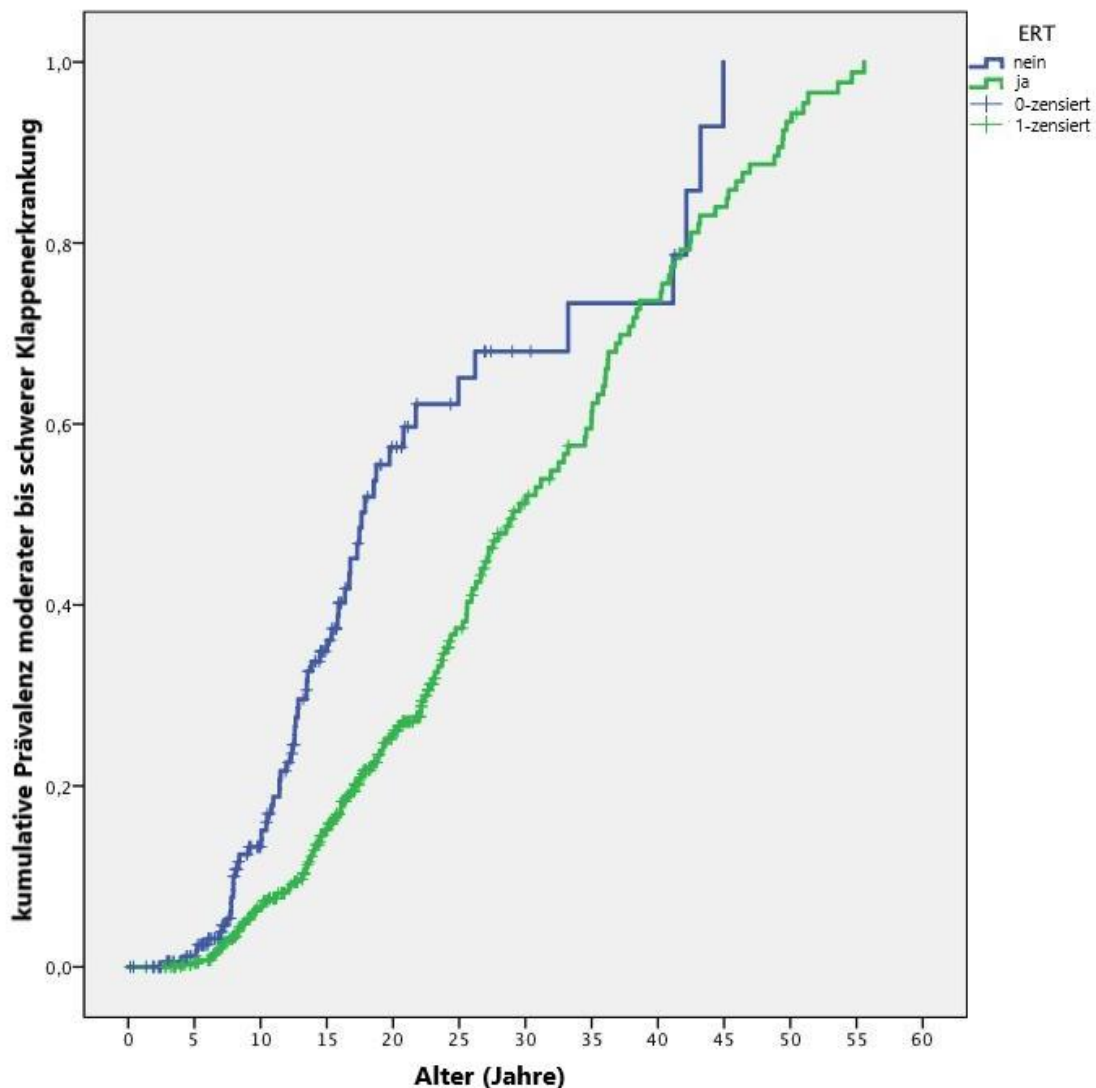


Abbildung 7: Schweregrad der Herzklappenerkrankung spiegelt die Lebenszeit-GAG-Belastung vor Beginn der Enzyersatztherapie wider



## 4.4 Enzyersatztherapie und Herzklappenerkrankungen

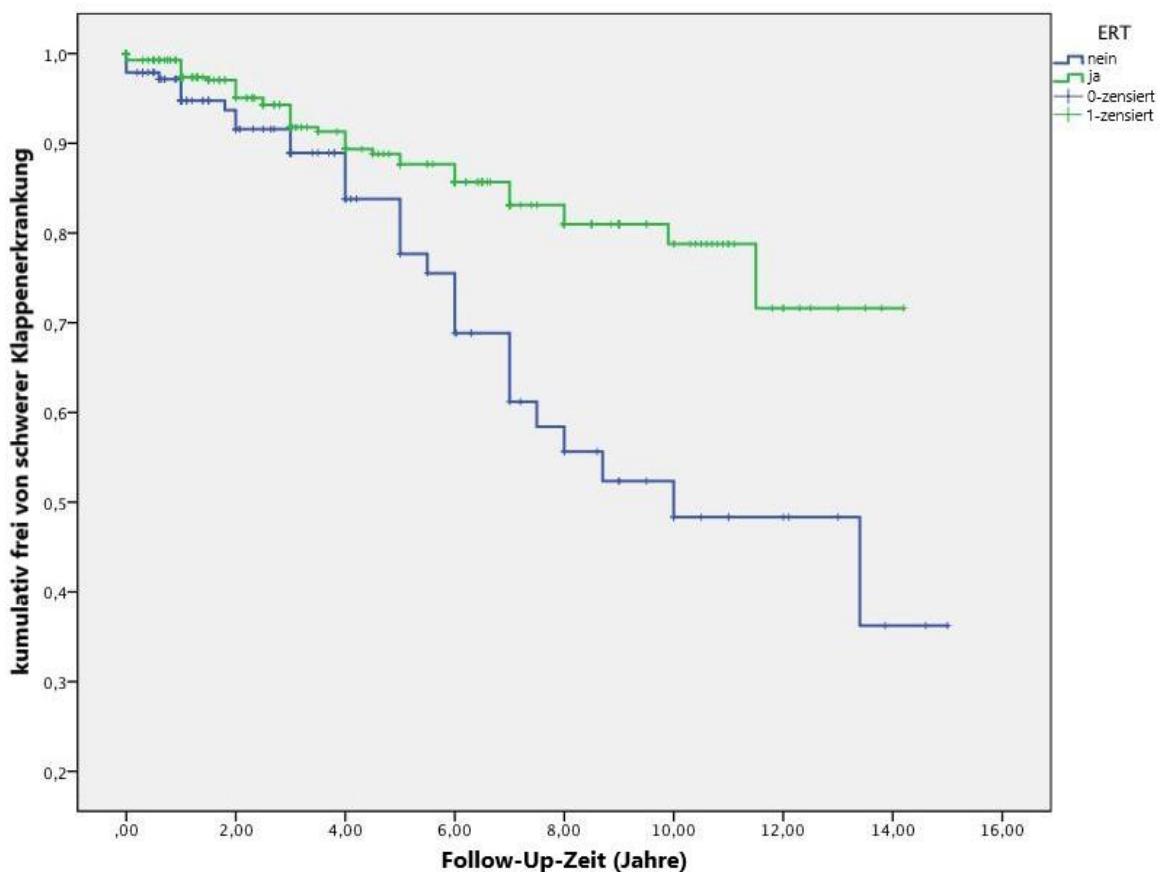
Es konnten die Daten von 190 kardialen Untersuchungen an 48 unbehandelten MPS-II Patienten zur Analyse herangezogen werden (Follow-up 0-14,8 Jahre). 24 Patienten wechselten mit verfügbar werden der Enzyersatztherapie zu dieser Behandlung. Ab dem Zeitpunkt des ERT- Beginns wurden diese Patienten für die Datenanalyse der Behandlungsgruppe zugeordnet. Es wurden zudem 414 Untersuchungen an 56 Patienten, die die Enzyersatztherapie erhielten, analysiert (Follow-up 1-14,2 Jahre).



**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der kumulativen Prävalenz von moderater bis schwerer Klappenerkrankung in Bezug zum Alter bei unbehandelten und enzymtherapierten Patienten**

Dargestellt sind die Lebenszeiten bis zum Auftreten einer moderaten-schweren Klappenerkrankung. Die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte auf Basis von 604 echokardiographischen Messungen an 80 Patienten. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen (nicht therapiert und enzymtherapiert) aufgeteilt. Die Signifikanz wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt und bei  $p < 0,05$  angenommen. Ereignisse sind durch Stufen dargestellt. Vertikale Striche kennzeichnen rechtszensierte Daten.

In beiden Gruppen zeigt sich in Abb. 8 eine deutlich steigende Prävalenz von Klappenerkrankungen mit zunehmendem Alter. Es traten insgesamt 230 Ereignisse ein, 63 davon in der nicht therapierten Gruppe (190 Untersuchungen), 167 in der enzymtherapierten Gruppe (414 Untersuchungen). Das mittlere Erkrankungsalter, in dem 50% der Patienten eine moderate-schwere Klappenerkrankung entwickelt haben, liegt in der nicht therapierten Gruppe bei  $17,6 \pm 1$  (Standardabweichung) (95% Konfidenzintervall 15,8-19,4) Jahren. In der enzymtherapierten Gruppe liegt das mittlere Erkrankungsalter dagegen bei  $29,1 \pm 2$  (Standardabweichung) (95% Konfidenzintervall 25,2-32,9) Jahren. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ; Chi Quadrat: 25,121). Die Enzymersatztherapie verzögert den Zeitpunkt, zu dem 50% der Patienten eine Klappenerkrankung aufweisen, demzufolge um 11,5 Jahre.



**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des kumulativen Überlebens ohne Auftreten einer schweren Klappenerkrankung bei unbehandelten und enzymtherapierten Patienten während des Follow-up-Zeitraums**

Dargestellt sind die Lebenszeiten bis zum Auftreten einer schweren Klappenerkrankung während des Follow-up-Zeitraums. Die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte auf Basis von 604 echokardiographischen Untersuchungen an 80 Patienten. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen (nicht therapiert und enzymtherapiert) aufgeteilt. Die Signifikanz wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt und bei  $p < 0,05$  angenommen. Ereignisse sind durch Stufen dargestellt. Vertikale Striche kennzeichnen rechtszensierte Daten.

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 9) zeigt für beide Patientengruppen eine abnehmende Rate gesunder Patienten (gesund bedeutet in diesem Fall: frei von schwerer Klappenerkrankung) über den Follow-up-Zeitraum. Hierbei sinkt die Rate gesunder Patienten in der unbehandelten Gruppe deutlich früher als in der enzymtherapierten Gruppe. Die mittlere Überlebenszeit ohne schwere Klappenerkrankung liegt in der nicht therapierten Gruppe bei  $9,91 \pm 0,688$  (Standardabweichung) (95% Konfidenzintervall: 8,562-11,258) Jahren. Bei 190 Untersuchungen traten in dieser Gruppe 31 Ereignisse auf. In der enzymtherapierten Gruppe lag die mittlere Überlebenszeit ohne schwere Klappenerkrankung dagegen bei  $12,015 \pm 0,336$  (Standardabweichung) (95% Konfidenzintervall: 11,356-12,675) Jahren. Bei insgesamt 414 Untersuchungen traten in dieser Gruppe 43 Ereignisse auf. Nach 6 Jahren Follow-up sind 75% der nicht behandelten Patienten nach wie vor frei von schwerer Klappenerkrankung, in der ERT-Gruppe sind es zu diesem Zeitpunkt hingegen noch fast 90%. Erst nach 11,5 Jahren Follow-up sinkt die Rate der Patienten ohne Ereignis in der ERT-Gruppe auf <75%. Nach 10 Jahren Follow-up sind nur noch 50% der unbehandelten Patienten frei von schwerer Klappenerkrankung. In der ERT-Gruppe werden derart niedrige Werte im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Nach 14,2 Jahren Follow-up sind nach wie vor 71,6% der Patienten frei von schwerer Klappenerkrankung. Die Enzyersatztherapie verlängert, den vorliegenden Ergebnissen zufolge, den Zeitraum bis zum Auftreten einer schweren Klappenerkrankung signifikant ( $p > 0,0001$ ; Chi Quadrat 13,071). Je länger der Behandlungszeitraum, desto stärker zeigt sich dieser Unterschied.

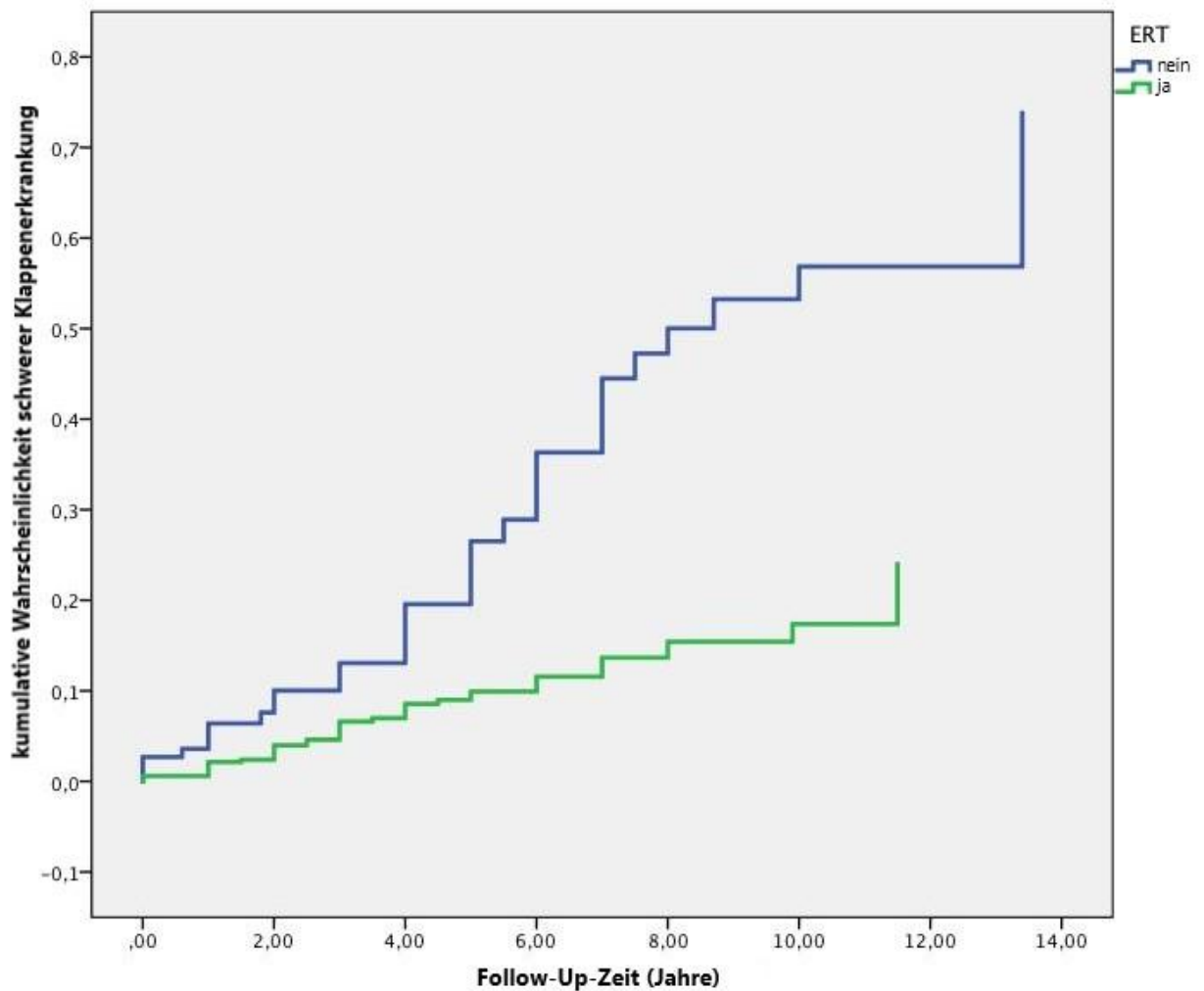


Abbildung 10: Cox Regressionsmodell zur Kovarianzanalyse (Kovariable: mittleres Alter bei Therapiebeginn) - Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer moderaten bis schweren Klappenerkrankung während der Follow-up-Zeit

Dargestellt ist die kumulative Wahrscheinlichkeit im Laufe der Follow-up-Zeit eine schwere Klappenerkrankung zu entwickeln. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen (nicht therapiert und enzymtherapiert) aufgeteilt. Statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angenommen. Ereignisse sind durch Stufen dargestellt. Vertikale Striche kennzeichnen rechtszensierte Daten.

Für die Analyse wurde mittels Konstruktion eines Cox-Regressionsmodells das mittlere Alter bei ERT-Beginn als Kovariable mitberücksichtigt. Dieses lag bei 15,179 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer schweren Klappenerkrankung im Verlauf des Follow-up-Zeitraums für unbehandelte Patienten signifikant stärker zunimmt als für enzymtherapierte Patienten ( $p < 0,0001$ , Chi Quadrat: 32,736).

## 5 Diskussion

In dieser Dissertation ist der Einfluss der Enzyersatztherapie mit Idursulfase auf den natürlichen Verlauf von Herzklappenerkrankungen bei Mukopolysaccharidose II untersucht worden. Die Patienten erhielten hierfür regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen im kinder-kardiologischen Zentrum des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, Leitung Prof. Dr. C. Kampmann.

Darüber hinaus ist untersucht worden, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Lebenszeit-GAG-Last und dem Auftreten von Herzklappenerkrankungen bei Mukopolysaccharidose II feststellen lässt.

### 5.1 Deskriptive Statistik

Für die Auswertung standen Untersuchungsdaten von 80 männlichen Patienten zur Verfügung. Das Alter der Patienten lag zwischen 0,15 und 41,3 Jahren. Follow-up Untersuchungen wurden im Mittel über 4,6 Jahre durchgeführt (Spanne 1-14,2 Jahre). Für die Betrachtung der biometrischen Daten wurde das Kollektiv in neuronopathische und non-neuronopathische Erkrankungstypen unterschieden. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede bzgl. Alter bei kardiologischer Erstuntersuchung, Alter bei ERT-Beginn, Gewicht, Körperlänge, BSA und BMI. Diese Beobachtung deckt sich mit den bereits bekannten Informationen zum Krankheitsverlauf der verschiedenen MPS II-Typen, wonach der neuronopathische Typ deutlich früher und schwerer von den somatischen Krankheitssymptomen betroffen ist (2, 33). Die Unterteilung nach Erkrankungstyp erscheint somit sinnvoll.

Mukopolysaccharidose II ist eine seltene Erkrankung (Inzidenz 1/170.000) (2). Das erschwert die systematische Untersuchung größerer Patientenkollektive, wie z.B. anhand der geringen Anzahl an Patienten in den Zulassungsstudien zu erkennen ist. Mit 80 Patienten konnte für diese Untersuchung eine vergleichsweise große Anzahl von Erkrankten in die Auswertung eingeschlossen werden.

## 5.2 Kardiovaskuläre Charakteristika

Die Untersuchungsergebnisse des Herzkreislaufsystems zeigten ein vermehrtes Auftreten von Tachykardien und linksventrikulärer Hypertrophie bei den Patienten mit MPS II. Diese Beobachtung deckt sich mit den bereits bekannten Erkenntnissen anderer Wissenschaftler, die ebenfalls Herzrhythmusstörungen und kardiale Hypertrophie als häufiges Symptom bei MPS II beschrieben (6, 9, 29, 30).

Im Vergleich zur non-neuronopathischen Gruppe konnte in der neuronopathischen Gruppe ein signifikant höheres Auftreten von Tachykardien beobachtet werden. Dagegen lagen die Werte zur linksventrikulären Masse (Masse in g, LVMi und LVH) für die neuronopathische Gruppe signifikant niedriger als für die non-neuronopathische Gruppe. Da der Krankheitsverlauf des neuronopathischen Typs i.d.R. schwerer und schneller ist(2, 33), erscheint dies zunächst widersprüchlich. Die Patienten des neuronopathischen Typs erhielten ihre erste kardiologische Untersuchung jedoch im Mittel bereits mit  $6,7 \pm 4,4$  Jahren, non-neuronopathische Patienten dagegen erst mit  $17,4 \pm 11,5$  Jahren. Da die Hypertrophie des Herzmuskels im Krankheitsverlauf zunimmt, erscheint es schlüssig, dass später untersuchte Patienten auch stärker betroffen sind. Analog zu den Erkenntnissen aus bisher veröffentlichten Studien zur Herzklappenbeteiligung bei Hunter-Syndrom (6, 31) sind auch hier die linksseitigen Herzklappen am häufigsten betroffen und Insuffizienzen weitaus häufiger als Stenosen. Mitral- und Aortenklappe waren jedoch, anders als in der Literatur beschrieben, in etwa gleichhäufig betroffen.

## 5.3 Lebenszeit-GAG-Belastung und Herzklappenerkrankungen

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass im analysierten Patientenkollektiv die ermittelte Lebenszeit-GAG-Last positiv mit dem Grad der Herzklappenerkrankung korreliert. Lediglich für die Gruppe der Patienten mit moderater Klappenerkrankung konnte diese Korrelation nicht gezeigt werden (s. Tabelle 5). Es lagen jedoch nur für 2 der 15 Patienten dieser Gruppe GAG-Messungen vor. Die Unregelmäßigkeit könnte somit auf eine zu geringe Datenmenge zurückzuführen sein.

Zieht man die bisherige Forschung zur Pathogenese der Herzerkrankung bei MPS II in Betracht, so erscheint die beschriebene Korrelation als Ergebnis plausibel. Wie bereits in Kapitel 2.6 geschildert, führen die Akkumulation von Glykosaminoglykanen und

ihre Folgeeffekte bei Dermatansulfat-Speicherkrankheiten zu anatomischen und strukturellen Veränderungen u.a. der Herzklappen(34). Es erscheint daher folgerichtig, dass eine stärkere Belastung mit Glykosaminoglykanen auch zu einem schwereren Krankheitsbild führen kann. Der Nachweis eines Kausalzusammenhangs zwischen GAG-Last und Ausmaß der Herzklappenerkrankung würde im Umkehrschluss bedeuten, dass eine Reduktion der Lebenszeit-GAG-Last (z.B. durch ERT) dazu führen kann, dass Patienten mit MPS II später und weniger schwer an Herzklappenerkrankungen erkranken und infolgedessen auch weniger Operationen bei jungen Patienten durchgeführt werden müssten. Dies würde eine deutliche Steigerung der Lebensqualität und Lebenserwartung bedeuten.

#### 5.4 Enzymersatztherapie und Herzklappenerkrankungen

Im Rahmen der Untersuchung von 80 Patienten konnte beobachtet werden, dass das mittlere Erkrankungsalter für moderate-schwere Herzklappenerkrankung in der ERT-Gruppe signifikant höher ist als in der nicht-therapierten Gruppe. Die Enzymersatztherapie verzögert, den vorliegenden Ergebnissen zufolge, den Zeitpunkt zu dem 50% der Patienten eine Klappenerkrankung aufweisen um 11,5 Jahre. Bei ausreichend langer Behandlungsdauer erzielt die ERT einen signifikanten positiven Effekt auf den Zustand der Herzklappen. Patienten, die keine Enzymersatztherapie erhalten, bilden signifikant früher Herzklappenerkrankungen aus und erreichen auch schneller schwere Erkrankungsstadien als Patienten unter ERT.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich maßgeblich vom Großteil der bisher veröffentlichten Literatur zu diesem Thema. Bisherige Studien konnten einen signifikanten Einfluss der ERT auf die Herzklappenbeteiligung bei MPS II nicht belegen. Im Folgenden muss daher diskutiert werden, inwiefern die vorliegende Untersuchung sich von bisher veröffentlichten Studien unterscheidet und wie die Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext zu bewerten sind.

Herzklappenerkrankungen sind die häufigste kardiale Manifestationsform der Mukopolysaccharidosen(6). Studien zufolge leiden mehr als 57% der MPS II-Patienten unter einer Klappendysfunktion(9, 32). Nach initialer Verdickung der Herzklappen resultieren Stenosen oder Insuffizienzen, die zu einer Volumenbelastung von Vorhof und Ventrikel führen. Es kommt zur Dilatation der Herzkammern und zur Myokardhypertrophie(6, 31). Neben respiratorischen Komplikationen zählen die Herzerkrankungen zu den Haupttodesursachen bei Hunter-Syndrom(29).

Es handelt sich bei den Herzklappenerkrankungen um eine Langzeitfolge der GAG-Akkumulation im Gewebe(31). Zudem wird das Herzklappengewebe per Diffusion versorgt, so dass zu erwarten ist, dass hier geringere Wirkspiegel der ERT erreicht werden können als in besser perfundiertem Gewebe(7). Um den natürlichen Krankheitsverlauf sowie mögliche Effekte der ERT auf die Herzklappenbeteiligung zu evaluieren, ist daher ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum zwingend notwendig.

Für die Zulassungsstudien aus den Jahren 2006 und 2007 wurden jeweils Endpunkte gewählt, für die auch bei kurzer Studienlaufzeit (48 bzw. 53 Wochen) signifikante Ergebnisse zu erwarten waren. Hierzu zählten z.B. Leber- und Milzvolumina und GAG-Spiegel im Urin. Hier konnten bereits frühe Therapieeffekte aufgezeigt werden. Eine systematische Beurteilung der Herzklappenerkrankungen unter ERT wurde in diesem Zusammenhang nicht durchgeführt(73, 74).

Im Rahmen der Hunter Outcome Survey werden seit 2005 Langzeitdaten zur Sicherheit und Effektivität der ERT mit Idursulfase für eine große Anzahl von Patienten erhoben. Während Analysen dieser Daten bereits hilfreiche Informationen zu einer Vielzahl verschiedener Effekte der ERT liefern konnten (u.a. Urin-GAG-Spiegel, Gehstrecke in 6 Minuten, Hepatosplenomegalie)(3, 4, 75, 76), finden sich noch keine Ergebnisse der HOS zum Thema Herzklappenerkrankung. Bei der HOS handelt es sich zudem nicht um eine klinische Studie, sondern um eine nicht-interventionelle Langzeitsurvey, welche Daten der Patienten aus der klinischen Routinediagnostik erfasst. Die Methoden und Techniken zur klinischen Beurteilung und Labordiagnostik sind nicht standardisiert und die Versorgungsstandards und -ressourcen variieren zwischen den teilnehmenden Kliniken zum Teil stark. Die Datenerfassung wird zusätzlich dadurch erschwert, dass viele Patienten von mehreren unterschiedlichen Fachärzten betreut sind, die zum Teil keine Datenerfassung für die Survey durchführen. Somit ist es schwierig Langzeiteffekte der ERT basierend auf den Informationen dieser Datenbank zu demonstrieren(33). Dies könnten Gründe dafür sein, dass bisher kein Effekt der ERT auf Herzklappenerkrankungen beim MPS II gezeigt werden konnte.

Neben den Zulassungsstudien und der Hunter Outcome Survey existieren zahlreiche unabhängige Studien zur ERT mit Idursulfase, die die Langzeiteffekte der Therapie untersucht haben(5, 6, 77, 78, 103). Auch hier konnte ein signifikanter Effekt der ERT auf die Herzklappenerkrankung bei MPS II nicht gezeigt werden. Geringe Probandenzahlen von z.T. nur 6 Patienten(5) sowie kurze Follow-up-Zeiträume (z.B. durchschnittlich 2,31 Jahre(77)) könnten hier dazu geführt haben, dass ein ggf. bestehender Effekt der ERT nicht gezeigt werden konnte. So berichten Wyatt et al., dass eine Assoziation



zwischen Behandlung und An- oder Abwesenheit von Klappenerkrankungen zwar potenziell vorliege, diese aber nicht signifikant sei. Die Aussagekraft der Ergebnisse sei beschränkt aufgrund der geringen Stichprobengröße und mangelnder Datenerfassung(74, 77). Auch in der Studie von Tomanin et al. (75) konnte beobachtet werden, dass unter ERT eine Stabilisierung oder Verbesserung des Klappenzustandes erreicht wurde, jedoch konnte kein signifikanter Effekt der ERT gezeigt werden. Es ist bekannt, dass ein früher Therapiebeginn sich maßgeblich positiv auf das Therapieergebnis auswirkt (45,77,80,81). Wird die ERT erst in fortgeschrittenem Alter und Krankheitsstadium begonnen, kann dies ebenfalls dazu führen, dass nicht der volle Umfang der Therapieeffekte beobachtet werden kann (24).

Eine 2020 veröffentlichte englische Studie(8) untersuchte ebenfalls die Langzeiteffekte der ERT mit Idursulfase bei MPS II. Mit einem Patientenkollektiv von 110 Patienten und einem medianen Follow-up-Zeitraum von 10 Jahren und 3 Monaten handelt es sich hier um eine der größten bisher publizierten Studien zu diesem Thema. Laut Ergebnissen dieser Studie konnte ein signifikant verbessertes Überleben unter ERT, sowie ein verbessertes respiratorisches Outcome nachgewiesen werden. Es konnte jedoch kein positiver Einfluss auf die Progression von Herzklappenerkrankungen beobachtet werden. Die Autoren äußerten in diesem Zusammenhang die Vermutung, die höhere Lebenserwartung bei gleichzeitig fortschreitender Herzklappenerkrankung unter ERT könne dazu führen, dass zunehmend Herzoperationen bei älteren MPS-II-Patienten notwendig werden könnten. Es ist anzumerken, dass die Kontrollgruppe der Studie mit nur 18 unbehandelten Patienten relativ klein ist. Dennoch sind die Ergebnisse dieser englischen Studie signifikant und zunächst nicht mit den Ergebnissen dieser Dissertationsschrift zu vereinbaren.

Es kann zusammengefasst werden, dass die vorliegenden Ergebnisse im Widerspruch zum Großteil der bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema stehen. Zwar konnten in einzelnen Studien bereits ähnliche Tendenzen beobachtet werden, ein signifikanter Nachweis, dass die ERT einen positiven Einfluss auf die Herzklappenerkrankung bei MPS II hat, konnte jedoch bisher nicht erbracht werden. Es existieren im Gegenteil zahlreiche Studien, die bisher vermuten ließen, dass durch die ERT keine Wirkung auf das Herzklappengewebe erzielt wird.

## 5.5 Limitierungen der Untersuchung

Bei der hier vorgestellten Untersuchung handelt es sich um eine rein retrospektive Analyse. Es erfolgte keine Randomisierung. Alle echokardiographischen Untersuchungen erfolgten durch einen Untersucher und es fand keine Verblindung statt. Im Rahmen der Untersuchung wurde ausschließlich analysiert, zu welchem Zeitpunkt eine Herzklappenerkrankung eines bestimmten Grades auftrat. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Herzklappenerkrankung unter ERT signifikant später auftritt und auch schwere Erkrankungsstadien später erreicht werden. Die Datenanalyse lässt keine Aussage darüber zu, ob sich eine bereits bestehende Klappenerkrankung unter ERT verbessert oder verschlechtert.

Die hier als Untersuchungsmethode eingesetzte Echokardiographie ist ein schwer zu standardisierendes Messverfahren, das stark untersucherabhängig und subjektiv ist. Zwar wurden zur Standardisierung der Messungen die diesbezüglichen Empfehlungen der ASE berücksichtigt. Durch die hohe Interobserver-Variabilität kann die Vergleichbarkeit der erhobenen Messwerte mit denen anderer Studien jedoch begrenzt sein(96).

## 5.6 Ausblick

Die hier vorgestellten Ergebnisse zum Einfluss der ERT auf die Herzklappenerkrankungen bei MPSII sind ermutigend. Seit Einführung der Enzyersatztherapie mit Idursulfase im Jahr 2006/7(72) werden fortlaufend neue Studien zu den Auswirkungen der Therapie auf die verschiedenen Symptome veröffentlicht. Da jedoch die bisherige Forschung keinen eindeutigen Hinweis auf einen signifikanten Effekt der ERT auf die Herzklappenbeteiligung ergab, werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um die hier vorgestellten Ergebnisse zu verifizieren. Eine randomisierte, kontrollierte Studie wäre aus wissenschaftlicher Sicht zwar sinnvoll, die bereits bestätigten Vorteile der ERT(3, 4, 75, 76) sprechen jedoch ethisch dagegen, die Therapie einer Kontrollgruppe im Studiendesign vorzuenthalten. Es ist daher zu vermuten, dass auch in Zukunft langfristige Datenerfassung und Beobachtung der Krankheitsverläufe unter ERT, sowie retrospektive Datenanalysen die Grundlage der Forschung zur Enzyersatztherapie bei MPSII bilden werden.

Sollten die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden können und somit nachgewiesen werden, dass ERT den Eintritt einer Herzklappenerkrankung bei MPS II signifikant verzögert, spräche dies für einen möglichst frühen Therapiebeginn.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist MPS II in Deutschland nicht im Neugeborenencreening eingeschlossen(80). Mittels Tandem-Massenspektrometrie lässt sich die Enzymaktivität der I2S aus Trockenblut zuverlässig ermitteln. In Illinois, USA wurde dieses Messverfahren bereits erfolgreich ins Neugeborenencreening integriert(104). Auch in Taiwan konnte das Messverfahren erfolgreich im Rahmen des Neugeborenencreenings eingesetzt werden(105). Für einen frühestmöglichen Therapiebeginn und größtmöglichen Therapieerfolg für die Patienten ist eine Diagnosestellung vor Auftreten erster Symptome essenziell(106). Es erscheint daher sinnvoll, auch in Deutschland die MPSII-Diagnostik mit in das Neugeborenencreening aufzunehmen.

Basierend auf den Studienergebnissen der Phase II/III-Studie erfolgte die Zulassung für Idursulfase in der Dosierung von wöchentlich 0,5 mg/kg Körpergewicht als i.v.-Infusion(74). Für die Patienten ist es ein erheblicher Aufwand jede Woche eine Klinik oder ein Fachzentrum aufzusuchen, um dort ihre Therapie zu erhalten. Die Möglichkeit, die Infusionen zuhause verabreicht zu bekommen, könnte eine deutliche Erleichterung für die Patienten bringen. Bisherige Erfahrungen mit der Therapie zuhause waren positiv. Patienten, die ihre Therapie (z.B. durch dafür geschultes Pflegepersonal) zuhause erhielten, ließen im Schnitt seltener Infusionen aus und Familien berichteten häufig von einer deutlich höheren Lebensqualität. Zudem könnte diese Möglichkeit Krankenhäuser und Fachzentren entlasten und klinische Ressourcen schonen(72) . Wengleich die Effekte der Enzymersatztherapie vielversprechend sind und die Patienten eindeutig von der Therapie profitieren, wird weiterhin an alternativen Therapien geforscht. Im Fokus stehen Verfahren, die eine therapeutische Wirkung im zentralen Nervensystem ermöglichen sollen. Ein vielversprechender Ansatz ist hier die intrathekale Applikation von Idursulfase IT(87). Es bleibt darüber hinaus abzuwarten, inwieweit die Stammzelltransplantation künftig eine Rolle in der Therapie von MPS II spielen wird. Zwar konnten hier bereits deutliche Therapieerfolge erzielt werden, Experten rieten jedoch aufgrund der hohen Komplikationsgefahr bisher von dieser Behandlung bei MPS II ab(42, 72, 90). Gentherapie und Fusionsprotein-Technik könnten in Zukunft ebenfalls neue Therapien zu Verfügung stellen, wengleich sich die Forschung in diesen Bereichen noch im Anfangsstadium befindet(72).

## 6 Zusammenfassung

Das Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose II) ist eine progressiv verlaufende, X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit. Mutationen des ID2S-Gens führen zu mangelnder Aktivität der Iduronat-2-Sulfatase. Durch den resultierenden verminderten Abbau der Glykosaminoglykane Heparan- und Dermatan-sulfat kommt es zur Akkumulation der Stoffwechselprodukte in verschiedenen Geweben. Dies führt zu den vielfältigen Symptomen der Erkrankung, darunter u.a. Hepatosplenomegalie, Dysostosis multiplex, Atemwegsobstruktionen, Herzhypertrophie und Herzklappenerkrankungen sowie mentale Retardierung. Seit 2007 ist in Europa Idursulfase (Handelsname: Elaprase) als i.v.-Enzyersatztherapie verfügbar und inzwischen gut etabliert. Studien zu dieser Therapie konnten bereits positive Effekte auf u.a. Glykosaminoglykan-Spiegel im Urin, Hepatosplenomegalie und Herzhypertrophie bestätigen. Es konnte jedoch bisher kein Effekt der Enzyersatztherapie auf die Herzklappenerkrankung gezeigt werden. Neben respiratorischen Komplikationen ist die kardiale Symptomatik Hauptursache der gesteigerten Morbidität und Mortalität der MPSII-Patienten.

In dieser Dissertation wurde der Einfluss der Enzyersatztherapie auf den Verlauf der Herzklappenerkrankungen bei MPSII untersucht. Hierfür wurden echokardiographische Untersuchungsdaten von 80 Patienten aus den Jahren 1992-2016 ausgewertet. Ergebnis der Untersuchung war, dass die Enzyersatztherapie das Auftreten von Herzklappenerkrankungen signifikant verzögert. Zudem wurde anhand von GAG-Messungen im Urin die Lebenszeit-GAG-Belastung ermittelt. Es zeigte sich eine positive Korrelation von Lebenszeit-GAG-Last und dem Grad der Klappenerkrankung.

Bisherige Studien zeigten unter ERT keine Verbesserung der Herzklappenerkrankungen bei Hunter-Syndrom. Kurze Studienlaufzeiten und geringe Patientenzahlen könnten zum Teil dafür gesorgt haben, dass bisher kein Einfluss der ERT auf die Herzklappenerkrankungen bei MPS II belegt werden konnte. Da es sich bei dieser Arbeit um eine rein retrospektive, nicht randomisierte, unverblindete Untersuchung handelt, werden zukünftig weitere Studien notwendig sein, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Die vorliegenden Ergebnisse sind ermutigend und sprechen für einen frühestmöglichen Therapiebeginn, um Morbidität und Mortalität der Patienten zu senken und ihre Lebensqualität zu steigern. Insbesondere die Einführung eines Neugeborenen-screensings für MPS II würde den Betroffenen einen Therapiebeginn vor Eintreten irreversibler Organschäden ermöglichen.

Neben der Enzyersatztherapie befinden sich verschiedene weitere Therapiemethoden für MPS II in Entwicklung, u.a. mit dem Ziel auch die zentralnervöse Symptomatik behandeln zu können. Die intrathekale Applikation von Idursulfase IT und Stammzelltransplantation konnten hier bereits positive Ergebnisse erzielen. Im Anfangsstadium der Entwicklung befinden sich zudem verschiedene Therapieansätze der Gentherapie und Fusionsprotein-Technik.

## Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater für die Bereitstellung des Themas und die konstruktive und freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift. Zudem danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Bedanken möchte ich mich des Weiteren ganz besonders bei meinem Mann, für sein immer offenes Ohr und die Geduld und Zuversicht, die er mir schenkt. Ich danke meinem wunderbaren Sohn und unserer Tochter, die unser Leben so viel bunter machen.

Ein besonderes Dankeschön gilt zudem meinen Eltern, die mich bedingungslos auf meinem Weg unterstützen, und meiner Schwester, die immer für mich da ist. Abschließend bedanke ich mich sehr herzlich bei \_\_\_\_\_, für die guten Ratschläge und die Korrektur meiner Dissertationsschrift.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Ronja Luzius, geb. Wiese  
geboren am 29.05.1994 in Essen  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

## Schulbildung

2000-2013 Freie Waldorfschule Essen  
2011 Fachoberschulreife (ZP 10)  
2013 Abitur

## Studium

2014-2022 Studium der Humanmedizin  
(Johannes Gutenberg-Universität Mainz)  
2016 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)  
2019 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2021-2022 Praktisches Jahr:  
St.-Vincenz-Krankenhaus Limburg  
-Klinik für Innere Medizin  
St.-Vincenz-Krankenhaus Limburg  
-Klinik für Chirurgie  
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Kemperhof  
-Klinik für Pädiatrie  
2022 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

## Famulaturen

2017 Pädiatrie / Neuropädiatrie, Praxis am See, Essen  
2017 Innere Medizin, Sjukhus Sveg, Schweden  
2018 Innere Medizin (Gastroenterologie), Katholisches  
Klinikum Mainz  
2019 Pädiatrie, zentrale Notaufnahme, Windhoek Central  
Hospital, Namibia

## Literaturverzeichnis

1. Elizabeth F. NJ, Muenzer. The Mucopolysaccharidoses. OMMBID The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001;14.11.2018.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121(2):e377-86.
3. Burton BK, Jegu V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Journal of inherited metabolic disease*. 2017;40(6):867-74.
4. Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tylki-Szymanska A, Jegu V, Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):161.
5. Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, Hop WC, Oussoren E, Helbing WA, et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *Journal of inherited metabolic disease*. 2013;36(2):227-34.
6. Fesslova V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiology in the young*. 2009;19(2):170-8.
7. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, Rampazzo A, Gasparotto N, Parini R, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:129.
8. Broomfield A, Davison J, Roberts J, Stewart C, Hensman P, Beesley C, et al. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Molecular genetics and metabolism*. 2020;129(2):98-105.
9. Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr JP. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(2):327-31.e2.
10. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005;28(6):1011-7.
11. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics*. 1999;105(1-2):151-6.
12. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Human genetics*. 1997;101(3):355-8.
13. Schaap T, Bach G. Incidence of mucopolysaccharidoses in Israel: is Hunter disease a "Jewish disease"? *Human genetics*. 1980;56(2):221-3.
14. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1917;10(Sect Study Dis Child):104-16.
15. Brante G. Gargoylism; a mucopolysaccharidosis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1952;4(1):43-6.
16. Lorincz AE. The mucopolysaccharidoses: advances in understanding and treatment. *Pediatric annals*. 1978;7(2):104-22.
17. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler's and Hunter's syndromes: faulty degradation of mucopolysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1968;60(2):699-706.
18. Bach G, Eisenberg F, Jr., Cantz M, Neufeld EF. The defect in the Hunter syndrome: deficiency of sulfiduronate sulfatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1973;70(7):2134-8.
19. Wilson PJ, Meaney CA, Hopwood JJ, Morris CP. Sequence of the human iduronate 2-sulfatase (IDS) gene. *Genomics*. 1993;17(3):773-5.



20. Clarke JT, Greer WL, Strasberg PM, Pearce RD, Skomorowski MA, Ray PN. Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) associated with unbalanced inactivation of the X chromosomes in a karyotypically normal girl. *American journal of human genetics*. 1991;49(2):289-97.
21. Bondeson ML, Malmgren H, Dahl N, Carlberg BM, Pettersson U. Presence of an IDS-related locus (IDS2) in Xq28 complicates the mutational analysis of Hunter syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*. 1995;3(4):219-27.
22. Bondeson ML, Dahl N, Malmgren H, Kleijer WJ, Tonnesen T, Carlberg BM, et al. Inversion of the IDS gene resulting from recombination with IDS-related sequences is a common cause of the Hunter syndrome. *Human molecular genetics*. 1995;4(4):615-21.
23. Beck M, Steglich C, Zabel B, Dahl N, Schwinger E, Hopwood JJ, et al. Deletion of the Hunter gene and both DXS466 and DXS304 in a patient with mucopolysaccharidosis type II. *American journal of medical genetics*. 1992;44(1):100-3.
24. Lin SP, Chang JH, Lee-Chen GJ, Lin DS, Lin HY, Chuang CK. Detection of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) in Taiwanese: biochemical and linkage studies of the iduronate-2-sulfatase gene defects in MPS II patients and carriers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006;369(1):29-34.
25. Rathmann M, Bunge S, Beck M, Kresse H, Tylki-Szymanska A, Gal A. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): mutation "hot spots" in the iduronate-2-sulfatase gene. *American journal of human genetics*. 1996;59(6):1202-9.
26. Demydchuk M, Hill CH, Zhou A, Bunkoczi G, Stein PE, Marchesan D, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. *Nature communications*. 2017;8:15786.
27. Yatziv S, Erickson RP, Epstein CJ. Mild and severe Hunter syndrome (MPS II) within the same sibships. *Clinical genetics*. 1977;11(5):319-26.
28. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2008;10(7):508-16.
29. Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta cardiologica*. 2005;60(1):51-3.
30. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *European journal of pediatrics*. 1998;157(7):534-8.
31. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*. 2011;34(6):1183-97.
32. Wraith JE. Enzyme replacement therapy for the management of the mucopolysaccharidoses. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;47 Suppl 1:S63-5.
33. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Guffon N, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):82.
34. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(4 Suppl):S32-46.
35. Latif N, Sarathchandra P, Taylor PM, Antoniw J, Yacoub MH. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. *The Journal of heart valve disease*. 2005;14(2):218-27.
36. Gupta V, Barzilla JE, Mendez JS, Stephens EH, Lee EL, Collard CD, et al. Abundance and location of proteoglycans and hyaluronan within normal and myxomatous mitral valves. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2009;18(4):191-7.
37. Baasanjav S, Al-Gazali L, Hashiguchi T, Mizumoto S, Fischer B, Horn D, et al. Faulty initiation of proteoglycan synthesis causes cardiac and joint defects. *American journal of human genetics*. 2011;89(1):15-27.

38. Hinek A, Wilson SE. Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. *The American journal of pathology*. 2000;156(3):925-38.
39. Braunlin E, Tolar J, Mackey-Bojack S, Masinde T, Krivit W, Schoen FJ. Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (Hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2011;20(5):315-21.
40. Simonaro CM. Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: The role of glycosaminoglycan-mediated inflammation. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2010;3(2):85-8.
41. Shetty R, Pibarot P, Audet A, Janvier R, Dagenais F, Perron J, et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *European journal of clinical investigation*. 2009;39(6):471-80.
42. Scarpa M, Almasy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6:72.
43. Lampe C, Atherton A, Burton BK, Descartes M, Giugliani R, Horovitz DD, et al. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II Patients Under 1 Year of Age. *JIMD reports*. 2014;14:99-113.
44. Berry HK. Screening for mucopolysaccharide disorders with the Berry spot test. *Clinical biochemistry*. 1987;20(5):365-71.
45. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clinical chemistry*. 2001;47(12):2098-102.
46. Archer IM, Kingston HM, Harper PS. Prenatal diagnosis of Hunter syndrome. *Prenatal diagnosis*. 1984;4(3):195-200.
47. Altarescu G, Renbaum P, Eldar-Geva T, Brooks B, Varshaver I, Avitzour M, et al. Preventing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): PGD and establishing a Hunter (46, XX) stem cell line. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(9):853-60.
48. Keulemans JL, Sinigerska I, Garritsen VH, Huijmans JG, Voznyi YV, van Diggelen OP, et al. Prenatal diagnosis of the Hunter syndrome and the introduction of a new fluorimetric enzyme assay. *Prenatal diagnosis*. 2002;22(11):1016-21.
49. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European journal of pediatrics*. 2008;167(3):267-77.
50. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1228-39.
51. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1997;79(4):576-82.
52. Peck JE. Hearing loss in Hunter's syndrome--mucopolysaccharidosis II. *Ear and hearing*. 1984;5(4):243-6.
53. Hopkins R, Watson JA, Jones JH, Walker M. Two cases of Hunter's syndrome--the anaesthetic and operative difficulties in oral surgery. *The British journal of oral surgery*. 1973;10(3):286-99.
54. Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Archives of disease in childhood*. 1995;73(1):77-81.
55. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2001;58(2):127-38.
56. Ginzburg AS, Onal E, Aronson RM, Schild JA, Mafee MF, Lopata M. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest*. 1990;97(6):1496-8.

57. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 2013;36(2):201-10.
58. Antoniou T, Kirvassilis G, Tsourelis L, Ieromonachos C, Zarkalis D, Alivizatos P. Mitral valve replacement and Hunter syndrome: case report. *The heart surgery forum*. 2009;12(1):E54-6.
59. Joly H, Dauphin C, Motreff P, De Riberolles C, Lusson JR. [Double aortic and mitral valve replacement in an 18 year old patient with Hunter's disease]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 2004;97(5):561-3.
60. Bhattacharya K, Gibson SC, Pathi VL. Mitral valve replacement for mitral stenosis secondary to Hunter's syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;80(5):1911-2.
61. Suzuki K, Sakai H, Takahashi K. Perioperative airway management for aortic valve replacement in an adult with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JA clinical reports*. 2018;4(1):24.
62. Terabe N, Yamashita S, Tanaka M. Unexpected Exacerbation of Tracheal Stenosis in a Patient with Hunter Syndrome Undergoing Cardiac Surgery. *Case reports in anesthesiology*. 2018;2018:5691410.
63. van Aerde J, Plets C, Van der Hauwaert L. Hydrocephalus in Hunter Syndrome. *Acta paediatrica Belgica*. 1981;34(2):93-6.
64. Sheridan M, Johnston I. Hydrocephalus and pseudotumour cerebri in the mucopolysaccharidoses. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1994;10(3):148-50.
65. Martin HR, Poe MD, Reinhartsen D, Pretzel RE, Roush J, Rosenberg A, et al. Methods for assessing neurodevelopment in lysosomal storage diseases and related disorders: a multidisciplinary perspective. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2008;97(457):69-75.
66. Young ID, Harper PS. Psychosocial problems in Hunter's syndrome. *Child: care, health and development*. 1981;7(4):201-9.
67. Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(9):962-3.
68. Haddad FS, Hill RA, Jones DH. Triggering in the mucopolysaccharidoses. *Journal of pediatric orthopedics Part B*. 1998;7(2):138-40.
69. Miner ME, Schimke RN. Carpal tunnel syndrome in pediatric mucopolysaccharidoses. Report of four cases. *Journal of neurosurgery*. 1975;43(1):102-3.
70. Bielicki J, Freeman C, Clements PR, Hopwood JJ. Human liver iduronate-2-sulphatase. Purification, characterization and catalytic properties. *The Biochemical journal*. 1990;271(1):75-86.
71. Heartlein MW, Kimura A. Discovery and development of idursulfase (Elaprase®) for the treatment of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). David C, Pryde MJP, editors. *Orphan Drugs and Rare Diseases: Royal Society of Chemistry, London; 2014*. p. 164-82.
72. Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:2467-80.
73. Muenzer J, Gucevas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Molecular genetics and metabolism*. 2007;90(3):329-37.
74. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2006;8(8):465-73.
75. Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, Gutierrez-Solana LG, Pintos-Morell G, Marti-Herrero M, et al. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *European journal of medical genetics*. 2010;53(6):371-7.
76. Muenzer J, Beck M, Giugliani R, Suzuki Y, Tytki-Szymanska A, Valayannopoulos V, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter

- Outcome Survey. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(2):102-9.
77. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(39):209-34
  78. Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, Whiteman DA, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014;16(6):435-41.
  79. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;108(3):172-7.
  80. Uta Nennstiel (DGNS) OG-BG, Birgit Odenwald (DGNS), Regina Ensenaer (DGNS), Rainer Rossi (DGPM) GFHD, Ute Schäfer-Graf (DGGG), Oliver Blankenstein (DGKED), Joanna Streffing (DGHW/DHV) JHG, Olaf Sommerburg (GPP), Burkhard Lawrenz (BVKJ), Carsten Speckmann (API) FHA. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Mukoviszidose. AWMF online. 2020.
  81. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Molecular genetics and metabolism*. 2010;99(1):18-25.
  82. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics*. 2010;125(1):e183-7.
  83. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. *Clinical genetics*. 2010;77(5):492-8.
  84. Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:42.
  85. Xie H, Chung JK, Mascelli MA, McCauley TG. Pharmacokinetics and bioavailability of a therapeutic enzyme (idursulfase) in cynomolgus monkeys after intrathecal and intravenous administration. *PloS one*. 2015;10(4):e0122453.
  86. Felice BR, Wright TL, Boyd RB, Butt MT, Pfeifer RW, Pan J, et al. Safety evaluation of chronic intrathecal administration of idursulfase-IT in cynomolgus monkeys. *Toxicologic pathology*. 2011;39(5):879-92.
  87. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(1):73-81.
  88. Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 1999;22(5):638-48.
  89. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(5):733-7.
  90. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigas O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and molecular biology*. 2010;33(4):589-604.
  91. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1795-803.
  92. Llewellyn-Jones D, Abraham SF. Quetelet index in diagnosis of anorexia nervosa. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1984;288(6433):1800.

93. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
94. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
95. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2009;27(9):1719-42.
96. ROELANDT J, GIBSON DG. Recommendations for standardization of measurements from M-mode echocardiograms. *European Heart Journal*. 1980;1(5):375-8.
97. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *The American journal of cardiology*. 1976;37(1):7-11.
98. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*. 1986;57(6):450-8.
99. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(5):1251-60.
100. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(5):1056-62.
101. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;83(6):667-72.
102. Schmailzl KJG. *Kardiale Ultraschalldiagnostik Handbuch und Atlas*. Blackwell Wissenschaft; 1994. p. 431-583.
103. Bilginer Gurbuz B, Aypar E, Coskun T, Alehan D, Dursun A, Tokatli A, et al. The effectiveness of enzyme replacement therapy on cardiac findings in patients with mucopolysaccharidosis. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2019;32(10):1049-53.
104. Burton BK, Hoganson GE, Fleischer J, Grange DK, Braddock SR, Hickey R, et al. Population-Based Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type II in Illinois: The First Year Experience. *The Journal of pediatrics*. 2019;214:165-7.e1.
105. Chan MJ, Liao HC, Gelb MH, Chuang CK, Liu MY, Chen HJ, et al. Taiwan National Newborn Screening Program by Tandem Mass Spectrometry for Mucopolysaccharidoses Types I, II, and VI. *The Journal of pediatrics*. 2019;205:176-82.
106. Joseph R, DiCesare EB, Miller A. Hunter Syndrome: Is It Time to Make It Part of Newborn Screening? *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2018;18(6):480-7.