

Seltene Speichererkrankungen mit Leberbeteiligung

Informationen für Betroffene
und Angehörige

Seltene Speichererkrankungen mit Leberbeteiligung

Zahlreiche seltene Erkrankungen schädigen neben anderen Organen auch die Leber. Dabei werden angeborene (genetische) Krankheiten unterschieden von Erkrankungen, die infektiöse, toxische oder metabolische Ursachen haben. In der Europäischen Union (EU) spricht man von seltenen Erkrankungen (*Orphan Diseases*), wenn weniger als fünf von 10.000 Einwohnern betroffen sind. Nach Angaben des Nationalen Netzwerks seltener Krankheiten gibt es in Deutschland etwa 8.000 verschiedene seltene Krankheiten, von denen etwa 80 % vererbt sind. In der EU leiden etwa

Krankheit	Häufigkeit
Hämochromatose	Gen-Risiko 5/1.000 krank 1/2.000
Morbus Wilson	1/30.000
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	1/5.000

Lysosomale Speichererkrankungen	
LAL-Defizienz	< 100.000
Morbus Niemann-Pick, Typen A und B (ASMD)	1/100.000
Morbus Gaucher	1/50.000

30 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, in Deutschland rechnet man mit vier Millionen Betroffenen.

Viele seltene Erkrankungen sind genetische Speichererkrankungen, von denen eine Reihe auch die Leber betreffen. Hierzu gehören zum Beispiel einige lysosomale Speichererkrankungen, der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, der Morbus Wilson und auch die Hämochromatose, deren Genhäufigkeit recht hoch ist, die aber im klinischen Vollbild eher zu den seltenen Erkrankungen gehört (Tabelle 1).

Ursache	Folgen
zu viel Eisen vom Darm aufgenommen	Eisen vor allem in der Leber gespeichert sowie in anderen Organen
zu wenig Kupfer über die Galle ausgeschieden	Kupfer vor allem in Leber und Hirn gespeichert
Mutation führt zu einem Antitrypsin, das die Leberzellen nicht verlassen kann	in der Leber eine Speichererkrankung, in der Lunge eine Mangelerkrankung
Enzymaktivität genetisch vermindert	Substanzen werden wegen Enzymmangels nicht mehr abgebaut und gespeichert
Mangel an saurer Lipase führt zur Lipid-Speicherung in Zellen	Leber, Darm und Hirn gehäuft betroffen
Sphingomyelinase-Mangel führt zur Sphingomyelin-Speicherung in Zellen	Leber, Lunge und Hirn häufig betroffen
Glukocerebrosidase-Mangel führt zur Glukocerebrosid-Speicherung in Zellen	Milz, Knochen, Leber und Hirn häufig betroffen

Tabelle 1: Übersicht zu seltenen genetischen Speichererkrankungen mit Leberbeteiligung

Für seltene Erkrankungen ist die Entwicklung von Medikamenten gesetzlich gefördert und vereinfacht (*Orphan Drug Law*), sodass es für eine zunehmende Zahl von seltenen genetischen Speichererkrankungen wirksame Therapien gibt. Grundsätzlich kann man mit Medikamenten versuchen, das überschüssige Speicherprodukt zu entfernen oder dessen Anfall zu vermindern. In der Zukunft wird erwartet, dass man viele dieser genetischen Speichererkrankungen mit einer Gentherapie noch besser behandeln und vielleicht sogar heilen kann.

Leider gibt es aber weiterhin große Probleme in der Erkennung dieser seltenen Erkrankungen und die korrekte Diagnose wird bei vielen Patienten erst lange Zeit nach Beginn von Beschwerden und Befunden gestellt. Die Diagnose ist heute eigentlich nicht schwierig, da man genetische Veränderungen und einen Enzymmangel meist einfach mit Trockenbluttests oder Speichelproben erkennen kann. Diese Diagnostik sollte früher und breiter in der Praxis Anwendung finden.

Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose)

Eisen ist als Teil des roten Blutfarbstoffs und auch für viele Zellvorgänge lebensnotwendig. Bekannt ist den meisten die Blutarmut durch zu wenig Eisen (Eisenmangel-Anämie), doch auch ein Zuviel an Eisen kann gefährlich werden. Bei der vererbten Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose) nimmt der Dünndarm zu viel Eisen aus der Nahrung auf. Da der Körper kaum Möglichkeiten hat, überschüssiges Eisen wieder ausreichend auszuscheiden, wird dieses Eisen in verschiedenen Organen gespeichert, vor allem in der Leber. Eine starke Eisenüberladung kann zur Leberzirrhose führen und auch die Funktion anderer Organe wie Herz, Bauchspeicheldrüse und Hirnanhangdrüse oder auch Gelenke schädigen (Abbildung 1). Liegt bereits eine Zirrhose vor, ist auch das Risiko für die Entwicklung eines Lebertumors erhöht. Fast immer liegt der vererbten Hämochromatose eine einzige Genveränderung an der Stelle C282Y zugrunde, die von Vater und Mutter an die Betroffenen vererbt wurde (homozygot). Personen, die diese Genveränderung nur von Vater oder Mutter geerbt haben (heterozygot), haben kein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Die Gendiagnostik der Hämochromatose ist einfach, da man im Grunde nur nach Veränderungen an einem Genort suchen muss (C282Y).

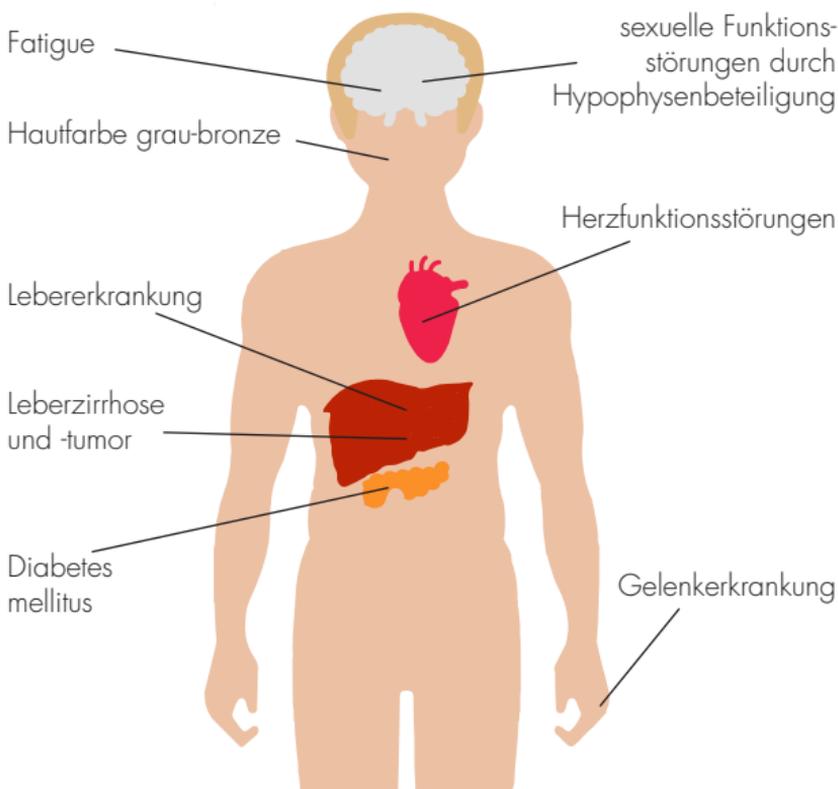


Abbildung 1: Hämochromatose-Manifestationen

Die von Vater und Mutter vererbte Genveränderung haben in Deutschland mindestens 100.000 Menschen, wobei von diesen aber nur etwa 20 bis 30 % krank werden und weniger als 5 bis 10 % eine Leberzirrhose entwickeln. Oft müssen weitere Faktoren hinzukommen, damit die Genanlage gefährlich wird. Hierzu gehören unter anderem der Genuss von eisenhaltigen Nahrungsmitteln und Alkohol. Auf der anderen Seite sind Frauen vor den Auswirkungen der Genveränderung durch die Eisenverluste während der Regelblutung geschützt, ebenso wie regelmäßige Blutspender.

Eine möglichst frühe Diagnose mithilfe der Bestimmung von Transferrinsättigung und Serumferritin ist für eine erfolgreiche Behandlung der Eisenspeicherkrankheit wichtig. Die Therapie besteht in der alten, wirksamen Methode des wiederholten Aderlasses, mit dem auch das Eisen entfernt wird. Die Therapie orientiert sich dabei nicht am Eisenwert im Blut, sondern an der Bestimmung des Ferritins, das die Menge des gespeicherten Eisens widerspiegelt. Personen mit der genetischen Anlage müssen nur dann behandelt werden, wenn das Ferritin zu hoch ist. Ziel der Therapie ist die Senkung des

Ferritins in den unteren Normalbereich. Es gibt auch Medikamente, die Eisen binden und zur Ausscheidung bringen (Chelatoren), diese werden aber nur eingesetzt, wenn eine Aderlass-Therapie nicht möglich ist.

Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson)

Die Wilson-Erkrankung (Morbus Wilson) ist eine vererbte Speichererkrankung, die zu einer Kupferüberladung führt. Hier ist aber nicht die Kupferaufnahme im Darm erhöht, sondern die Kupferausscheidung über die Galle in den Stuhl vermindert. Ähnlich wie bei der Hämochromatose muss die genetische Anlage von Vater und Mutter an die homozygoten Betroffenen übertragen werden. In Deutschland werden zurzeit etwa 1.500 Wilson-Patienten behandelt. Im Gegensatz zur Eisenspeichererkrankung haben die homozygoten Betroffenen ein hohes Risiko, schwer zu erkranken und sollten in aller Regel frühzeitig behandelt werden. Beim Morbus Wilson kann man Veränderungen an vielen verschiedenen Stellen des Wilson-Gens finden; früher war die Gendiagnostik deshalb schwierig, heute gelingt es mit besseren Techniken häufig, die Genveränderungen zu identifizieren. Meist sind trotz der Kupferüberladung der Organe die Kupferkonzentrationen im Blut erniedrigt, ebenso wie der Kupfertransporter Caeruloplasmin. Die Kupferablagerungen können zu Veränderungen in der Leber, im Auge und Zentralnervensystem führen. So können Leberzirrhose und Leberversagen die Folge sein. Die Nervenschäden können auch einen schweren Verlauf nehmen und bilden sich nur bei frühzeitiger Therapie regelhaft zurück. Viele der Betroffenen haben eine vorwiegende oder teilweise Leberbeteiligung (Abbildung 2). Die Behandlung besteht initial in der oralen Einnahme von Medikamenten (Chelatoren), die über eine Kupferbindung dessen Ausscheidung in den Urin erhöhen und so überschüssiges Kupfer abbauen. Die meisten Patienten erhalten D-Penicillamin; bei Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten kann man auf Trientin wechseln. Seit Kurzem sind zwei Trientin-Präparate in Deutschland erhältlich, wobei man bei einem Wechsel zwischen diesen die Dosis nicht 1:1 übertragen darf. Einige weniger stark betroffene oder schon mit Chelatoren erfolgreich vorbehandelte Patienten können

zudem mit Zinksalzen behandelt werden, welche die Kupferaufnahme im Darm vermindern. Reduzieren sollten Wilson-Patienten Nahrungsmittel, die sehr viel Kupfer enthalten.

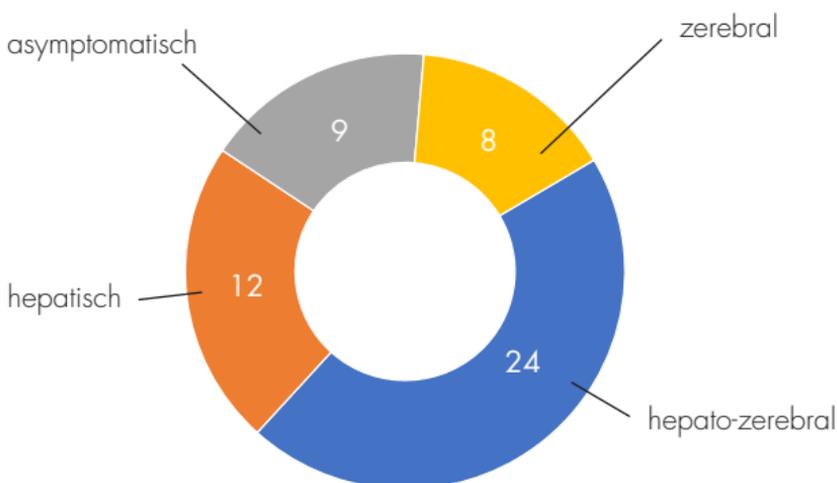


Abbildung 2: Verlaufsformen des Morbus Wilson bei 53 Patienten

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Bei dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel handelt es sich um eine angeborene Erkrankung, die in Deutschland etwa 10.000 Menschen betrifft. Durch verschiedene Veränderungen in der Erbsubstanz wird das Enzym Alpha-1-Antitrypsin nicht ausreichend gebildet, was zu Lungenerkrankungen führen kann; deshalb wurde diese Erkrankung auch Alpha-1-Antitrypsin-Mangel genannt. Das genetisch veränderte Alpha-1-Antitrypsin kann aus den Leberzellen nicht mehr ausgeschleust werden, sodass es in den Leberzellen zur Speicherung dieses Eiweißes und in der Folge zu einem Zellschaden kommt. Für die Leber ist der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel also eine Speichererkrankung, die zu Leberzirrhose und Lebertumor führen kann; die Höhe dieser Risiken hängt von der Art der genetischen Veränderung ab. Eine therapeutische Gabe von Alpha-1-Antitrypsin kann für eine schwere Lungenerkrankung hilfreich sein, ist für die Lebererkrankung aber nicht zugelassen und nicht wirksam. Eine fortgeschrittene Lebererkrankung kann bisher nur durch eine Lebertransplantation behandelt werden. In der klinischen Forschung befinden sich Substanzen, die die Bildung des fehlerhaften Alpha-1-Antitrypsins durch eine Stilllegung der entsprechenden RNA (Ribonukleinsäure) verhindern und damit die Lebererkrankung verbessern.

Lysosomale Speichererkrankungen

Als lysosomale Speicherkrankheiten werden vererbte Stoffwechselerkrankungen bezeichnet, bei denen Fehlfunktionen im Lysosom vorliegen. Das Lysosom ist als Zellorganelle für den Abbau von verschiedenen Substanzen zuständig. Werden diese Substanzen nicht mehr abgebaut, reichern sie sich in der Zelle an, was zu deren Schädigung führen kann. Ursächlich sind angeborene Veränderungen einzelner Enzyme, die im Lysosom wirken. Die Diagnose dieser Erkrankungen erfolgt über die Messung des verminderten Enzyms im Blut gefolgt von der Suche nach den Veränderungen im entsprechenden Gen. Der Enzym- und Gen-Test ist heute über einen aus der Fingerbeere entnommenen Blutropfen möglich (Trockenblut-Test); man kann gleichzeitig nach Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick und LAL-Defizienz suchen. Viele lysosomale Speicherkrankheiten kann man heute mit einer Enzymersatztherapie erfolgreich behandeln. Die intravenösen Infusionen werden meist einmal alle zwei Wochen verabreicht. Bei einigen Erkrankungen kann man mit oral verabreichten Medikamenten die Entstehung der Speicherprodukte hemmen, sodass das noch vorhandene Restenzym dann ausreicht, die Speicherprodukte abzubauen und so die Folgen zu mindern (Substrat-Reduktionstherapie). Inzwischen sind auch Medikamente zugelassen, die die Faltung des noch vorhandenen Restenzyms bessern und so dessen Aktivität steigern (Chaperon-Therapie). Wegen der neuen Therapiemöglichkeiten ist die frühzeitige Erkennung dieser Erkrankungen heute in den Vordergrund gerückt.

Einige dieser Erkrankungen können auch zu einer Leberschädigung führen. Hierzu zählen insbesondere der Mangel an lysosomaler Saurer Lipase (LAL-Defizienz = LAL-D), der Morbus Gaucher und Formen der Niemann-Pick-Erkrankung.

Mangel an lysosomaler Saurer Lipase (LAL-Defizienz= LAL-D)

Die LAL-D ist eine sehr seltene, vererbte Stoffwechselkrankheit. Ein lebenswichtiges Enzym des Körpers wird dabei nicht in ausreichender Menge gebildet. Dieses Enzym nennt sich „lysosomale Saure Lipase“ oder kurz LAL (Säure heißt im Englischen *Acid*, deshalb LAL und nicht LSL). Der Mangel

an diesem Enzym wird „Lysosomale Saure Lipase-Defizienz“ oder kurz LAL-D genannt. Bei LAL-D können bestimmte Fette nicht richtig abgebaut werden und reichern sich im Körper an. Dies kann zu schweren Schäden an Leber, Milz, Herz und Gefäßen führen. Die Wolman-Krankheit ist aufgrund sehr geringer Mengen an Restenzym eine besonders schwere Variante. Bei höherer Menge an Restenzym kommt es langsamer zur Anreicherung von Cholesterin in der Zelle, was nachfolgend zur Zellschädigung und Leberzirrhose führen kann. Diese Variante heißt auch Cholesterin-Ester-Speicherkrankheit (CESD; D steht für *Disease* = Krankheit). Seit 2015 ist Sebelipase alfa als Enzyersatztherapie für LAL-Mangel in Europa zugelassen. Die Therapie verbessert die Leberschäden und den Fettstoffwechsel, sodass auch die Gefäßrisiken sinken. Die von der Wolman-Variante betroffenen Kinder haben bei rechtzeitigem Beginn der Enzyersatztherapie heute eine Überlebenschance, während diese Kinder früher unbehandelt fast immer in den ersten beiden Lebensjahren verstorben sind.

Morbus Niemann-Pick

Die Morbus Niemann-Pick-Typen A und B werden den Sphingolipidosen zugeordnet, Morbus Niemann-Pick Typ C und D den Lipidspeicherkrankheiten. Die Niemann-Pick-Typen A und B beruhen auf einem Defekt des Enzyms Sphingomyelinase, der dazu führt, dass das Sphingomyelin nicht mehr abgebaut werden kann und sich in den Zellen von verschiedenen Organen (zum Beispiel Milz und Leber) anreichert. So entwickelt sich eine Lebermitbeteiligung. Seit 2022 ist eine wirksame Enzyersatztherapie mit Olipudase für Typ A und B zugelassen; für den Typ C ist Miglustat als orale Substratreduktionstherapie zugelassen.

Morbus Gaucher

Der Morbus Gaucher entsteht durch einen vererbten Mangel des Enzyms Glukocerebrosidase. Als Folge häufen sich Speicherprodukte (Glukocerebroside) beim Typ 1 vor allem in den Makrophagen von Milz, Leber, Knochen und Lunge

an (Abbildung 3), bei starkem Enzymmangel der Typen 2 und 3 auch im Gehirn. Eine Lebervergrößerung findet man recht häufig, die Entwicklung zur Zirrhose ist aber selten. Unbehandelt hat die Gaucher-Krankheit einen fortschreitenden Verlauf. Unbehandelt führte die Knochenerkrankung früher schon ohne Unfall zu Knochenbrüchen (Spontanfrakturen). Beim adulten Typ 1 ist das Zentralnervensystem nicht betroffen, die sehr seltenen Typen 2 und 3 verlaufen wegen des Hirnbefalls deutlich schwerer. Für die nicht zentralnervösen Komplikationen gibt es inzwischen mehrere Präparate als Enzymersatz- und Substratreduktionstherapie. Diese Therapien sind insbesondere beim Gaucher-Typ 1 wirksam und verträglich. Substanzen zur Therapie der Hirnbeteiligung bei den Typen 2 und 3 sind in Entwicklung.

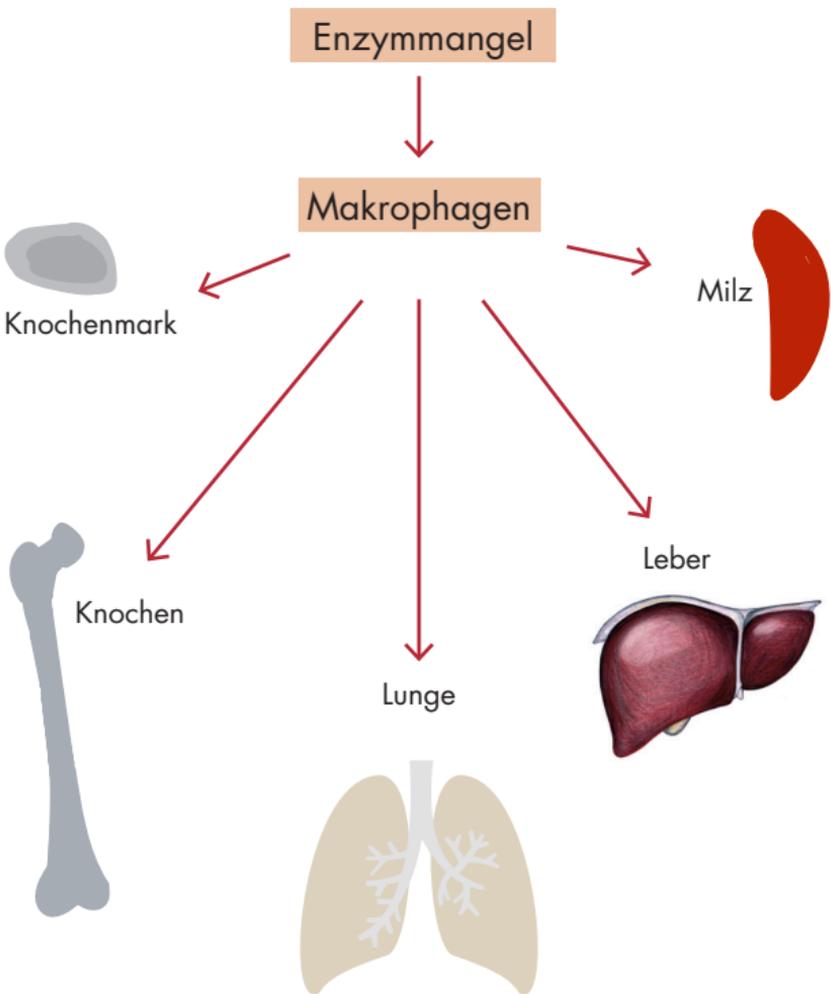


Abbildung 3: Betroffene Zellen und Organe bei Morbus Gaucher Typ 1

Hilfe bei seltenen Lebererkrankungen und genetischen Speicherkrankheiten

Zur Information über seltene Lebererkrankungen weisen wir auf die folgenden Websites hin:

www.ACHSE-online.de: Die Allianz CHronischer Seltener Erkrankungen ist ein bundesweites Netzwerk aus Betroffenen, Freunden, Förderern, Ärzten und Beratern.

www.EURORDIS.org: EURORDIS ist eine nicht-staatliche Allianz von mehr als 1.000 Patienten-Organisationen aus 70 Ländern.

www.NAMSE.de: Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene n Erkrankungen (NAMSE) ist ein Koordinierungs- und Kommunikationsgremium mit dem Ziel einer besseren Versorgungsqualität.

www.orpha.net: Orphanet ist ein Portal für Informationen über seltene Krankheiten und *Orphan Drugs*.

In diesem Bereich sind folgende Patientenorganisationen aktiv:

Deutsche Leberhilfe e. V.
www.leberhilfe.org

Selbsthilfegruppe Akute Porphyr ie e. V.
www.akuteporphyr ie.de

Gesellschaft für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Erkrankte e. V.
www.alpha1-deutschland.org

Gaucher Gesellschaft Deutschland e. V.
www.ggd-ev.de

Hämochromatose-Vereinigung Deutschland e.V. (HVD)
www.haemochromatose.org

Morbus Wilson e. V.
www.morbus-wilson.de

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V.
www.mps-ev.de

Niemann-Pick Selbsthilfegruppe Deutschland e. V.
www.niemann-pick.de

Unsere Buchempfehlungen für Sie!

„Das große Kochbuch für die Leber“

Dieses Kochbuch richtet sich an alle, die sich für eine lebergesunde Ernährung interessieren. Insbesondere Menschen mit Fettleber(erkrankung), Leberzirrhose, Hämochromatose, Morbus Wilson oder nach einer Lebertransplantation finden wichtige Informationen und zahlreiche Rezepte für eine bedarfsgerechte Ernährung.

- 122 Rezepte mit allen wichtigen Nährwertangaben
- Wichtige Küchentipps und Regeln für eine lebergesunde Ernährung



Es ist im Buchhandel erhältlich:

ISBN 978-3-8426-3100-7, € 28,00 [D].

Weitere Informationen:

www.deutsche-leberstiftung.de/Kochbuch-Leber

„Das Leber-Buch“

Mit dem bewährten Ratgeber „Das Leber-Buch“ präsentiert die Deutsche Leberstiftung auf unterhaltende und allgemein verständliche Weise die Leber, mögliche Erkrankungen und ihre Therapien. Es ist das Buch über die Leber.

- Alle Aspekte von Lebererkrankungen und ihre Vermeidung
- Wissenschaft auf dem neuesten Stand – verständlich präsentiert, mit praxiserprobten Tipps und anschaulichen Beispielen

4., aktualisierte und erweiterte Auflage



Es ist im Buchhandel erhältlich:

ISBN 978-3-8426-3043-7, € 19,99 [D].

Weitere Informationen:

www.deutsche-leberstiftung.de/Leber-Buch

Autor

Prof. Dr. med. Claus Niederau, emeritierter Direktor der Klinik für Innere Medizin, Katholische Kliniken Oberhausen

Herausgeber

Deutsche Leberstiftung
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Telefon: 0511 – 532 6819
Telefax: 0511 – 532 6820
info@deutsche-leberstiftung.de

Deutsche _Leberstiftung

Die Deutsche Leberstiftung befasst sich mit allen Fragen rund um das lebenswichtige Organ Leber. Ein Schwerpunkt der Stiftung ist es, die Erforschung aller Lebererkrankungen durch Forschungsnetzwerke voranzutreiben und so die Versorgung von Patienten zu verbessern. Dafür initiiert und fördert die Deutsche Leberstiftung wissenschaftliche Projekte im Bereich der Leber und Lebererkrankungen.

Sie bietet außerdem kompetente Information und Beratung für Betroffene und Angehörige sowie für Ärzte und Apotheker in medizinischen Fragen – durch verschiedene Informationsmaterialien, auf ihrer Website und in einer regelmäßigen Telefonsprechstunde.

Die Deutsche Leberstiftung betreibt intensiv Öffentlichkeitsarbeit. Damit wird die öffentliche Wahrnehmung für Lebererkrankungen gesteigert, sodass diese früher erkannt und geheilt werden können.

Im bundesweiten Netzwerk der Stiftung aus Assoziierten Ärzten, Kliniken, Wissenschaftlern, Apothekern und Selbsthilfegruppen können Betroffene schnell und einfach einen kompetenten Ansprechpartner vor Ort finden.

Weitere Informationen unter www.deutsche-leberstiftung.de im Internet.

Deutsche _Leberstiftung

Noch Fragen?

Auf unserer Website www.deutsche-leberstiftung.de finden Sie viele aktuelle Informationen, auch weiteres Informationsmaterial. Zudem haben Sie dort die Möglichkeit, im Netzwerk der Assoziierten der Deutschen Leberstiftung eine kompetente Ansprechperson in Ihrer Nähe zu finden.

Nutzen Sie unsere Telefonsprechstunde unter 01805-45 00 60. Für die Telefonate fallen Verbindungskosten in Höhe von 0,14 Euro pro Minute an. Die Telefonsprechstunde ist von Dienstag bis Donnerstag zwischen 14:00 und 16:00 Uhr besetzt.

Spenden für die Forschung

Um die Arbeit der Deutschen Leberstiftung zu unterstützen, ist eine Spende oder Zustiftung per Überweisung möglich.

Unsere Bankverbindung:

Deutsche Leberstiftung

IBAN: DE91 3702 0500 0001 0556 00

BIC: BFSWDE33XXX (SozialBank)

Wenn Sie eine Spendenquittung wünschen, geben Sie bitte neben Ihrem Namen Ihre vollständige Adresse an.

Wir sind für jede
Unterstützung dankbar!



powered by  Bank für Sozialwirtschaft

Deutsche -Leberstiftung

Unsere Partner:

abbvie

AstraZeneca 

 GILEAD

 **IPSEN**
Innovation for patient care

 **MSD**