

Niemann-Pick-Krankheit A, B und A/B – Mit Enzymersatztherapie erstmals mehr als „nur“ supportive Maßnahmen

Tim Bender und Lorenz Grigull

Hintergrund

Die Niemann-Pick-Krankheit der Typen A, B und dem „Mischtyp“ A/B wird international als Saure Sphingomyelinase-Defizienz bezeichnet (engl. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD). Die Prävalenz wird laut Orpha.net aktuell auf etwa 1:167.000-250.000 geschätzt (1). Die deutliche Differenz könnte durch die große klinische Heterogenität erklärt werden: Sowohl der Schweregrad als auch der Beginn der Symptomatik kann stark variieren. An einem Ende des Spektrums steht eine schnell fortschreitende Erkrankung, die zu einem frühen Tod führt. Am anderen Ende der phänotypischen Ausprägung erleben Kinderärzte und Internisten auch oligosymptomatische Patienten, bei denen eine Stoffwechselerkrankung erst spät im Laufe der Diagnostik vermutet wird. Entsprechend kann die Diagnosestellung – je nach Klinik – eine große Herausforderung darstellen (2). Die ASMD zählt zu den genetisch bedingten lysosomalen Speichererkrankungen. Für die Niemann-Pick-Krankheit A, B und A/B ist ein genetischer Defekt des Sphingomyelin-Phosphodiesterase-1-Gens (**SMPD1**-Gens) ursächlich, wodurch die Enzymaktivität des Enzyms Sphingomyelin-Phosphodiesterase-1 bei den Betroffenen deutlich eingeschränkt ist. Die Niemann-Pick-Krankheit Typ C hat einen anderen genetischen Hintergrund (**NPC1**- und **NPC2**-Gen) und wird in diesem Artikel nicht behandelt. Analog zu anderen lysosomalen Speichererkrankungen (z.B. M. Fabry, M. Gaucher) wurde lange nach einer effektiven Enzymersatztherapie (engl. enzyme replacement therapy; ERT) gesucht, die das unzureichend funktionierende Enzym ersetzen kann. Im Juni 2022 konnte die erste ERT Olipudase alfa in der EU zugelassen werden.

Symptomatik der unterschiedlichen Unterformen

Das klinische Erscheinungsbild der sauren Sphingomyelinase-Defizienz (ASMD) stellt ein Kontinuum

mit fließenden Übergängen innerhalb eines breiten Symptompektrums dar:

Es gibt Betroffene mit der schweren, früh einsetzenden Form der ASMD, der sogenannten **infantilen neuroviszeralen ASMD (Niemann-Pick-Krankheit Typ A)**, mit der in der späten Kindheit oder sogar erst im Erwachsenenalter auftretenden, **chronisch-viszeralen Form (Niemann-Pick-Krankheit Typ B)**, sowie mit mittlerem Schweregrad, die als **chronische neuroviszerale ASMD (Niemann-Pick-Krankheit Typ A/B)** bezeichnet wird.

Das häufigste Symptom bei unbehandelter, infantiler ASMD (Niemann-Pick Typ A) ist eine Hepatosplenomegalie, die in der Regel im Alter von drei Monaten nachweisbar ist. Im Laufe der Zeit nehmen Leber und Milz eine massive Größe an (Differentialdiagnosen Tab. 1). Es besteht typischerweise eine Gedeihstörung, die in der Regel im zweiten Lebensjahr deutlich wird. Die psychomotorische Entwicklung verläuft zunächst relativ unauffällig bis zum Alter von 6-12 Monaten, danach kommt es zu einer unaufhaltsamen neurologischen Verschlechterung der Betroffenen. Zu den frühen neurologischen Symptomen gehören Muskelhypotonie, Muskelschwäche und Fütterungsprobleme. Ein klassischer kirschröter Fleck auf der Makula der Netzhaut („Cherry red spot“), der in den ersten Monaten möglicherweise nicht vorhanden ist, tritt schließlich bei allen betroffenen Kindern nach dem 6. Lebensmonat auf. Eine Lungenbeteiligung mit interstitieller Lungenerkrankung, die durch die Speicherung von Sphingomyelin in den Lungenmakrophagen verursacht wird, führt zu häufigen Atemwegsinfektionen und häufig zu Atemversagen. Die meisten unbehandelten Kinder versterben vor dem dritten Lebensjahr (Abb. 1).

Die chronisch-viszerale ASMD (Niemann-Pick Typ B) tritt im Allgemeinen später auf, und die Symptome sind zumeist weniger schwer. Klassische Symptome sind hier fortschreitende Hepatosplenomegalie, allmähliche Verschlechterung der Leber- und Lungenfunktion, Osteopenie, Thrombozytopenie und ein

Tab. 1: Metabolische Differentialdiagnosen bei infantiler Hepatosplenomegalie

Erkrankung	Unterschiede zu ASMD
M. Gaucher	Keine interstitielle Lungenerkrankung
Mukopolysaccharidose	Andere faziale Dysmorphien, Dysostosis multiplex
Glykogenspeichererkrankungen, z.B. Von Gierke-Krankheit (Glykogenspeichererkrankung Typ Ia)	Hypoglykämie
Farber-Krankheit	Gelenkkontrakturen und periartikuläre Knoten
Oligosaccharidosen	Grobe Gesichtszüge und skelettale Dystrophien

atherogenes Lipidprofil mit hohen Triglyceriden und niedrigem HDL-Cholesterin. Es treten **keine** Manifestationen des zentralen Nervensystems auf. Patienten mit Niemann-Pick Typ B haben eine Lebenserwartung bis ins hohe Erwachsenenalter (Abb. 2).

Personen mit dem „Mischtyp“ Niemann-Pick Typ A/B haben Symptome, die zwischen den beiden klassischen Formen liegen. Das klinische Erscheinungsbild von Personen mit diesem Typ ist sehr heterogen. Typisch ist hier der eher langsamere Verlauf jedoch mit dem Vorhandensein einiger Manifestationen des zentralen Nervensystems, wie Ataxie, Entwicklungsstörungen oder Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Personen mit Niemann-Pick Typ A/B können bis ins Erwachsenenalter überleben (3).

Hintergrund/Pathomechanismus

Die ASMD wird autosomal-rezessiv vererbt. Die verschiedenen Unterformen werden nach aktuellem Kenntnisstand alle durch Mutationen im Sphingomyelin-Phosphodiesterase-1-Gen (*SMPD1*-Gen) verursacht. Die jeweils individuell vorhandenen Mutationen bestimmen dabei die Unterform der Erkrankung. Viele Mutationen, die zum infantilen Typ führen, betreffen das aktive Zentrum des Enzyms oder führen zu einem stark veränderten Transkript durch Stopp-Mutationen (4). Es konnte gezeigt werden, dass Betroffene mit der Mutation p.Arg610del – auch in Kombination mit einer anderen compound-heterozygoten Mutation – keine neurologischen Symptome entwickeln. Liegt die Variante p.Arg610del sogar homozygot vor, dann verlaufen die Symptome nochmal milder, weshalb sie als „milde“ Variante klassifiziert werden kann (5). Generell gilt die Faustregel, dass die residuelle Enzymaktivität mit der Krankheitslast korreliert, jedoch reicht die Messung der Enzymaktivität nicht aus, um als verlässlicher Prädiktor für den Schweregrad des klinischen Phänotyps und für die Prognose verwendet werden zu können (6,7). Daher werden ergänzende Biomarker – wie ein erhöhtes Lysosphingomyelin (lyso-SM) – bestimmt. Sie sind Gegenstand der Forschung und sind mit dem

Schweregrad der Erkrankung assoziiert (2). Auch bei Betroffenen mit den selben Mutationen wird ein sich teilweise stark unterscheidender Phänotyp beschrieben, sodass weitere modifizierende genetische Faktoren diskutiert werden (4).

Vereinfacht dargestellt führt das defekte Enzym – ähnlich wie bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen – zu einer Akkumulation von Sphingomyelin, Cholesterin und anderen Lipiden in den Lysosomen der Zellen. Besonders häufig finden sich diese Ablagerungen in Hepatozyten, Monozyten und Makrophagen, was konsekutiv zur Bildung sogenannter Schaumzellen (Niemann-Pick-Zellen) führt. Die Ansammlung dieser Zellen in der Leber, der Milz oder im Gehirn führt schließlich zur progressiven Organschädigung (8).

Bisherige Therapieoptionen

Die genetische Ursache, also den Gendefekt als solchen, kann man bis heute nicht heilen. Eine Gentherapie wurde bisher nicht zugelassen. Es gibt jedoch präklinische Studien zur Erprobung einer Gentherapie mittels viralem Vektor (9).

Die Therapie war lange Zeit auf supportive Maßnahmen für die individuellen Symptome der Betroffenen beschränkt. Auch wenn heute zusätzlich medikamentöse Therapien zur Verfügung stehen (s.u.), sind diese Maßnahmen weiterhin Teil der Leitlinien (2). Dazu gehören das Monitoring von Leber- und Milzgröße, wobei eine Splenektomie vermieden werden sollte, da es negative Auswirkungen auf die Akkumulation von Sphingomyelin in der Leber und der Lunge hat. Die Lungenfunktion wird bei Patienten regelmäßig kontrolliert und es sollte auf das erhöhte Risiko für Atemwegsinfektionen hingewiesen werden. Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung benötigen ggf. eine dauerhafte Sauerstofftherapie. Bei Kindern mit relevanter Thrombozytopenie kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, welches z.B. im Kontext zu planender operativer Maßnahmen berücksichtigt werden sollte. Thrombozyten-Transfusionen sind

INFANTIL-NEUROVISZERALE VERLAUFSFORM (NP Typ A)

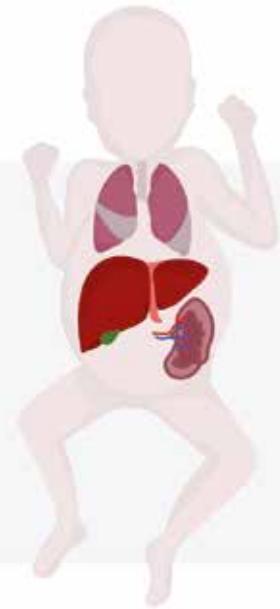
Die schwerste Form ist charakterisiert durch Auftreten der Symptome kurz nach der Geburt.

Auftreten: Säuglingsalter

Phänotyp: Schnell fortschreitend, schwere Manifestationen, schwere Neurodegeneration

Lebenserwartung: Bis zu 3 Jahre

Haupttodesursachen: Atemversagen infolge Lungenentzündungen, Multiorganversagen



HINWEISE UND SYMPTOME:



Hepatosplenomegalie
(Leber- und Milzvergrößerung)



Rezidivierende
Atemwegsinfektionen



Gedeihstörung



Thrombozytopenie



Erbrechen



Muskuläre Hypotonie
Neurodegeneration
Entwicklungsverzögerung
Schlafstörungen



Kirschröter Makulafleck

Abb. 1: Symptome der infantil-neuroviszeralen Verlaufsform (NP Typ A)

jedoch eher eine Ausnahme (10). Bei dem schweren infantil-neuroviszeralen Typ kann eine Ernährungsunterstützung mit hochkalorischer Nahrung oder mittels Sondenernährung notwendig sein (2).

In der Vergangenheit gab es Fallberichte über Therapieversuche mittels hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) (2,11). In den veröffentlichten Fallberichten der HSCT wurden hierbei unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Die therapiebedingte Morbidität durch Graft-versus-Host-Disease (GvHD), Infektionen und Nephrotoxizität sowie die mit der HSCT verbundene Mortalität schränken ihren Nutzen ein. Die HSCT zeigt positive Effekte auf das Blutbild und Leber- und Milzvolumen. Ein Effekt auf die neurologischen Auffälligkeiten und die Wachstumsverzögerung ist ungewiss. Daher muss laut der aktuellen Leitlinie der Einsatz der HSCT bei Personen mit vorwiegend neurologischer Symptomatik als experimentell angesehen werden (2).

Neuzugelassenes Medikament: Hoffnung für Betroffene

Zu der Enzymersatztherapie Olipudase alfa lagen vor der Zulassung die positiven Daten mehrerer Studien vor, die im Juni 2022 zu einer europäischen Zulassung als Orphan Drug durch die European Medicines Agen-

cy (EMA) geführt haben (12). In einer ersten Studie an Erwachsenen wurden 0,6 mg/kgKG als maximal verträgliche Anfangsdosis ermittelt (13).

An einer internationalen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-II/III-Studie nahmen 36 Erwachsene mit ASMD teil. Sie erhielten alle zwei Wochen Olipudase alfa oder Placebo, wobei die Dosis auf 3 mg/kgKG eskaliert wurde. Primäre Endpunkte waren die prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge und des Milzvolumens vom Ausgangswert bis zur 52. Woche. Für Olipudase alfa konnte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Diffusionskapazität gegenüber der Baseline gemessen werden (22% vs. 3,0%, $P = 0,0004$). Auch das Milzvolumen im Vergleich zur Baseline (-39% vs. -0,5%, $P < 0,0001$) und das Lebervolumen (-28% vs. -1,5%, $P < 0,0001$) sanken in der Gruppe mit Olipudase alfa signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe (14).

Darüber hinaus wurde die Studie ASCEND-Peds (15) als internationale, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie konzipiert, in die 20 pädiatrische Patienten aufgenommen wurden, die alle zwei Wochen intravenös mit Olipudase alfa behandelt wurden. Patienten mit sehr niedrigen Thrombozytenzahlen und Patienten mit akuten oder schnell fortschreitenden neurologischen Symptomen wurden ausgeschlossen. Primä-

rer Endpunkt war die Sicherheit bis zur 64. Woche. In dieser Studie an Kindern mit ASMD war Olipudase alfa im Allgemeinen gut verträglich und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheitslast bei einer Reihe klinisch relevanter Endpunkte, z.B. Milz- und Lebergröße (s.o.). Zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen gehörten Pyrexie, Husten, Durchfall, Rhinitis und Bauchschmerzen bei Kindern. Bei einigen pädiatrischen Patienten traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Olipudase alfa bei Kindern und Erwachsenen gut verträglich war und nach der Behandlung zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, einer Verringerung des Milz- und Lebervolumens, einer Verbesserung der Thrombozytenzahl und des Lipidprofils, einer Verringerung der Krankheits-Biomarker und einer Verbesserung des Wachstums bei Kindern führte (14–16). In keiner Studie konnte ein Effekt auf neurologische Manifestationen der ASMD nachgewiesen werden. Hierbei muss betont werden, dass pädiatrische Patienten mit schnell fortschreitenden neurologischen Symptomen nicht untersucht wurden, da das rekombinante Enzym nicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet (2,15).

In den aktuellen Leitlinien wird Olipudase alfa daher wie folgt empfohlen (2): „*Olipudase alfa, eine Enzymersatztherapie (ERT) mit humaner rekombinanter saurer Sphingomyelinase, ist als krankheitsmodifizierende Enzymersatztherapie für die Langzeitbehandlung von Manifestationen der ASMD außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) indiziert.*“

Zufriedenheit von Familien und Patienten unter Therapie

In einer aktuellen im Jahr 2024 publizierten Studie wurde auch die Zufriedenheit der Betroffenen und der Familien unter Therapie mit Olipudase alfa untersucht (17). Zehn Teilnehmer füllten Fragebögen aus und 8 der 10 Teilnehmer nahmen anschließend an strukturierten Interviews teil. Aus der Analyse ergaben sich fünf Themenfelder:

1. ASMD ist eine systemische Erkrankung mit einer Vielzahl von Manifestationen, die die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen.
2. Olipudase alfa wurde von den Teilnehmern mit Verbesserungen bei allen nicht neurologischen Manifestationen der ASMD in Verbindung gebracht.

CHRONISCH-VISZERALE VERLAUFSFORM (NP Typ B) / AM HÄUFIGSTEN

Eine progrediente Erkrankung, welche durch Organ- und systemische Beteiligung charakterisiert ist.

Auftreten: Kindheit bis Erwachsenenalter
Phänotyp: Fortschreitende, variable, viszerale Manifestationen, geringe oder keine neurologische Beteiligung
Lebenserwartung: Tod zwischen Kindheit und spätem Erwachsenenalter
Haupttodesursachen: Atemversagen, Leberversagen infolge schwerer Lebererkrankung, Blutungen

HINWEISE UND SYMPTOME:



Hepatosplenomegalie
(Leber- und Milzvergrößerung)
Lebererkrankung



Häufige Atemwegsinfektionen
interstitielle Lungenerkrankung
Kurzatmigkeit



Dyslipidämie
(= Fettstoffwechselstörung)
Herzklappenerkrankung
Arteriosklerose



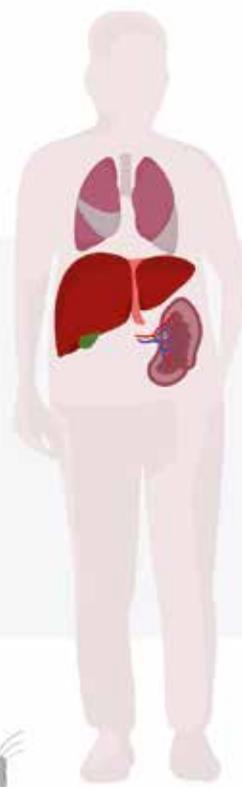
Thrombozytopenie



Knochenschmerzen
Gelenkschmerzen
Wachstumsverzögerung



Verzögerte Pubertät



© NIEMANN-PICK SELBSTHILFEGRUPPE E.V. / SPHINCS

Abb. 2: Symptome der chronisch-viszeralen Verlaufsform (NP Typ B)

CHRONISCH-NEUROVISZERALE VERLAUFSFORM (NP Typ A/B)

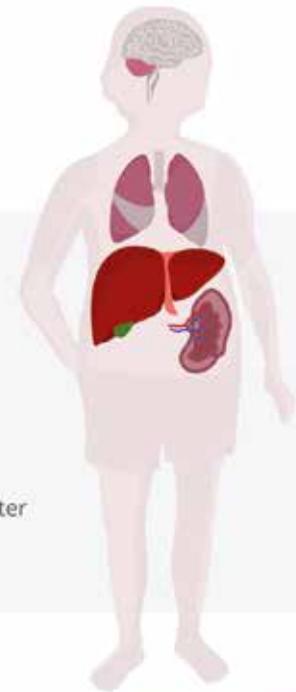
Eine intermediäre Verlaufsform mit
Aufreten von Symptomen kurz nach
der Geburt bis in die Kindheit.

Auftreten: Säuglingsalter bis Kindheit

Phänotyp: Fortschreitende, variable viszerale Manifestationen,
variable Neurodegeneration

Lebenserwartung: Variiert zwischen Tod in Kindheit und frühem Erwachsenenalter

Haupttodesursachen: Atemversagen, Leberversagen infolge schwerer
Lebererkrankung, Folgen der Neurodegeneration



HINWEISE UND SYMPTOME:



Hepatosplenomegalie
(Leber- und
Milzvergrößerung)
Lebererkrankung



Häufige Atemwegsinfektion
interstitielle Lungenerkrankung
Kurzatmigkeit



Dyslipidämie
(= Fettstoffwechselstörung)
Herzklappenerkrankung
Arteriosklerose



Thrombozytopenie



Knochenschmerzen
Gelenkschmerzen
Wachstumsverzögerung



Verzögerte
Pubertät



Ataxie (= Störung der
Bewegungskoordination)
Entwicklungsverzögerung
Verminderter Intellekt
Anfälle



Periphere
Neuropathie

Abb. 3: Symptome der chronisch-neuroviszeralen Verlaufsform (NP Typ A/B)

- Die Teilnehmer schätzten das mit Olipudase alfa verbundene Risiko als gering ein und der Nutzen überwiegt ihrer Ansicht nach das Risiko und den therapiessoziierten Aufwand.
- Die Teilnehmer berichteten, dass trotz der Vorteile von Olipudase alfa bei der Behandlung nicht-neurologischer Symptome ein ungedeckter Bedarf für die Behandlung der neurologischen Manifestationen, wie Muskelhypotonie, Ataxie oder Polyneuropathie der Krankheit besteht.
- Die Teilnehmer waren der Meinung, dass alle Patienten mit ASMD aufgrund der von ihnen wahrgenommenen lebensverändernden Erfahrung Zugang zu Olipudase alfa benötigen (17).

Zusammenfassung und Ausblick

Die ASMD ist eine seltene lysosomale Speichererkrankung mit ganz unterschiedlicher klinischer Ausprägung. Kinderärzte sollten auch bei milden Symptomen von infantiler Hepatosplenomegalie an eine ASMD denken und eine Vorstellung in einer spezialisierten Ambulanz veranlassen. Betroffene sollten eine supportive Therapie durch ein multidisziplinäres Team erhalten. Zudem kann die relativ neu zugelassene Enzymersatztherapie Olipudase alfa zu einer Verbesse-

rung der nicht-neurologischen Symptome bei Kindern und Erwachsenen beitragen. Es besteht jedoch weiterhin Bedarf an einer suffizienten Therapie der neurologischen Symptome, die vor allem bei der infantil-neuroviszeralen Verlaufsform zu einer schweren lebenslimitierenden Erkrankung von Kindern führen. Es bleibt abzuwarten, ob die ersten Versuche einer Gentherapie auch beim Menschen Erfolge zeigen.

Weiterführende Links

Wir bedanken uns bei der Niemann-Pick-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V., die uns freundlicherweise die Abbildungen 1-3 für diesen Artikel zur Verfügung gestellt hat. Weitere Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie unter:

<https://niemann-pick-selbsthilfegruppe.de/>

Koordinationszentrum Patientenregister Niemann-Pick:
<https://www.sphincs.de/de>

Aktuelle, internationale Leitlinien zu ASMD (Stand 04/2024):
<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02686-6>

Literatur

- Orphanet: Saure Sphingomyelinase-Mangel, infantile Form [Internet]. [zitiert 2. April 2024]. Verfügbar unter: <https://www.orpha.net/de/disease/detail/77292>
- Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, Bolton SC, Dardis A, Lehman A, u. a. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis.* 17. April 2023;18:85.
- Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace

- SE, Bean LJ, u. a., Herausgeber. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 2. April 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/>
4. Pinto C, Sousa D, Ghilas V, Dardis A, Scarpa M, Macedo MF. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci.* 28. November 2021;22(23):12870.
 5. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, u. a. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* Dezember 2004;114(6):e672-677.
 6. Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, u. a. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. *Hum Mutat.* 2016;37(2):139-47.
 7. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis.* 23. Februar 2017;12:41.
 8. Tirelli C, Rondinone O, Italia M, Mira S, Belmonte LA, De Grassi M, u. a. The Genetic Basis, Lung Involvement, and Therapeutic Options in Niemann-Pick Disease: A Comprehensive Review. *Biomolecules.* 11. Februar 2024;14(2):211.
 9. Samaranch L, Pérez-Cañamás A, Soto-Huelin B, Sudhakar V, Jurado-Arjona J, Hadaczek P, u. a. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene therapy for Niemann-Pick disease type A. *Sci Transl Med.* 21. August 2019;11(506):eaat3738.
 10. McGovern MM, Lipka N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med.* 1. August 2013;15(8):618-23.
 11. Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, Parkman R, Weinberg KI, Wilson K, u. a. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Niemann-Pick Disease Type B. *Pediatrics.* 1. Oktober 2005;116(4):1022-5.
 12. Union Register of medicinal products [Internet]. [zitiert 5. April 2024]. Public Health - European Commission. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1659.htm>
 13. McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, Duvall WL, Schiano T, Thurberg BL, u. a. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). *Genet Med.* 1. Januar 2016;18(1):34-40.
 14. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, u. a. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med.* 1. Juli 2022;24(7):1425-36.
 15. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, u. a. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2021;23(8):1543-50.
 16. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M, u. a. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis.* 14. Dezember 2022;17:437.
 17. Raebel EM, Wiseman S, Donnelly C, Mathieson T, Pountney J, Crowe J, u. a. Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 1. Februar 2024;19(1):36.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Tim Bender
 Zentrum für Seltene
 Erkrankungen Bonn
 Venusberg-Campus 1 Geb. 13
 53127 Bonn
 Info.zseb@ukbonn.de

