

Behandlung der spinalen Muskelatrophie mit Zolgensma®

Ein unglaublicher Meilenstein in der Medizin

Die Gentherapie mit Zolgensma® (Onasemnogen-Abepravovec) ermöglicht erstmals in der Geschichte der spinalen Muskelatrophie einen kurativen Ansatz. Unerlässlich für den Erfolg der Therapie ist der frühzeitige Einsatz und daher auch die frühzeitige Diagnose – was durch das entsprechende Screeningprogramm in Österreich sicherzustellen ist, betont Prim. Univ.-Prof. Dr. Robert Birnbacher, Vorstand der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am Landeskrankenhaus Villach, im Interview.

Herr Professor Birnbacher, das Landeskrankenhaus Villach ist seit kurzem eines der Zentren in Österreich, in dem die Behandlung mit Zolgensma bei spinaler Muskelatrophie [SMA] durchgeführt wird, in Kärnten ist das auch noch in Klagenfurt möglich. Wie ist es dazu gekommen?

Birnbacher: Die Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am Landeskrankenhaus Villach ist seit vielen Jahren ein Ort, an dem neurologische Erkrankungen und Muskelerkrankungen interdisziplinär und mit hoher Expertise behandelt werden. Villach ist auch Ausbildungszentrum für die Subspezialisierung Neuropädiatrie. Wir sind sehr stolz darauf, unsere Patienten in unserer neuen Abteilung bestmöglich betreuen zu können. Die Rundumbetreuung – pulmologisch, kardiologisch, orthopädisch – dieser Kinder ist bei uns gelebte Praxis. Wir haben auch als eines der ersten Zentren in Österreich SMA-Patienten mit Nusinersen mit großem Erfolg intrathekal behandelt.

Im Rahmen der Diskussion, die auch über die Bundeszielsteuerungskommission bezüglich der Finanzierung der Therapie gelaufen ist, wurde eine Kooperation mit dem Klinikum Klagenfurt geschaffen, die die Therapie an beiden Standorten sicherstellt. In guter fachlicher Kooperation ist so die Spezialisierung in Neuropädiatrie und die Behandlung der SMA mit allen derzeit am Markt befindlichen Medikamenten gewährleistet.

Wie sieht derzeit die Situation der spinalen Muskelatrophie [SMA] in Österreich aus – wie viele Kinder sind betroffen beziehungsweise in Behandlung? Wie viele Kinder wurden in Villach behandelt?

Birnbacher: In Villach wurde ein Kind im Screening entdeckt, das sich aber aufgrund des Genbefundes nicht für die Zolgensma-Behandlung qualifiziert hat und daher eine alternative Therapie erhielt. In Österreich werden derzeit 92 Kinder und Jugendliche mit SMA medikamentös betreut. Von diesen werden 20 mit Onasemnogen-Abepravovec behandelt, 41 mit Nusinersen und 31 mit Risdiplam. Erwachsene Patienten, welche in der Neurologie betreut werden, sowie Patienten in Warteposition bzw. im Transitionsstadium zum Erwachsenenalter werden nicht in der Statistik berücksichtigt.

Wie läuft der Prozess bei Ihnen ab, beginnend mit der Diagnose?

Birnbacher: Wir haben seit letztem Jahr in Österreich die Möglichkeit des Neugeborenen-Screenings auf SMA. Damit ist der sehr große Vorteil verbunden, dass wir Patienten viel früher diagnostizieren können. Warum ist das so sinnvoll: Der Mangel an SMN- (survival motor neuron) Eiweißstoff führt zu einem Untergang von Motoneuronen, der am Anfang noch vom Körper kompensiert wird. Im weiteren Verlauf ist diese Kompensation jedoch immer schlechter möglich, und je nach Typ beziehungsweise Aus-

prägungsart entwickeln die Kinder innerhalb kurzer Zeit schwere Lähmungen. Das ist darauf zurückzuführen, dass SMN bereits in den ersten Lebensmonaten eine ganz besondere Aufgabe innerhalb der neuromuskulären Einheit übernimmt; zugrunde gegangene Neuronen können nicht mehr regeneriert werden. Das heißt, über die Zeitachse ist ein Verlust von Motoneuronen nicht wieder umkehrbar.

Zeigt sich nun im Screening das Vorliegen der SMA – auch ohne dass bereits eine klinisch erkennbare Erkrankung zu beobachten wäre – kann man rascher einschreiten, also früher mit der Therapie beginnen. Damit ist letztlich sichergestellt, dass hier möglichst wenige motorische Vorderhornzellen verlorengehen und ein besseres Outcome erreicht werden kann [s. auch Kasten].

Die Therapie mit Zolgensma selbst wird als einmalige Infusion verabreicht. Vor und auch nach der Behandlung werden Blutanalysen durchgeführt, zur Überprüfung von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion sowie Troponin I. Es können Nebenwirkungen auftreten, die in den meisten Fällen sehr gut zu behandeln sind. Dazu zählen Infektion, Blutungen/Blutergüsse, Hyperbilirubinämie, Atembeschwerden oder Fieber. In wenigen Fällen kann es zu Veränderungen der Thrombozyten kommen. Abgeschwächt werden viele Nebenwirkungen durch die Gabe von Kortikosteroiden 24 Stunden vor der Behandlung und



© KABEG

Prim. Univ.-Prof. Dr. Robert Birnbacher

Interview: Dr. Lydia Unger-Hunt

E-Mail: Robert.Birnbacher@kabeg.at

Web: <https://www.lkh-vil.or.at/abteilungen-institute/medizinische-abteilungen/kinder-und-jugendheilkunde/>

Mit freundlicher Unterstützung von Novartis Gene Therapies

AT-ZOL-22-0015 – 03.2022

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformationen siehe Seite A11

© Springer Medizin Wien

Springer Medizin

danach für mindestens 30 Tage. Zolgensma wird einmalig intravenös über 60 Minuten verabreicht, die Menge ist dabei genau auf das Körpergewicht des Kindes abgestimmt.

Wie sehen die Erfolge der Therapie mit Zolgensma aus?

Birnbacher: Bei zeitnaher Einleitung der Therapie – idealerweise noch vor dem Untergang der Vorderhornzellen – ist davon auszugehen, dass die Prognose sehr gut ist und sich diese Kinder so entwickeln wie andere Kinder auch. Man muss betonen, dass diese Therapie einen unglaublichen Meilenstein in der Medizin darstellt: Es ist möglich, eine extrem schwer verlaufende und potentiell tödliche Krankheit so zu beeinflussen, dass man bei zeitgerechter Intervention von einem kurativen Ansatz sprechen kann.

Was sind bezüglich SMA, Screening und der vorhandenen Therapien Ihre wichtigsten Take-Home-Messages?

Birnbacher: Wichtig ist das Bewusstsein für die Verfügbarkeit dieser Therapie – nicht nur für die Kinder, die jetzt im Screening erfasst werden, das in Österreich weiterhin möglichst lückenlos durchgeführt werden soll. Wir sollten bei allen Kindern ein stärkeres Bewusstsein für diese Krankheit entwickeln und wissen, dass sie in unterschiedlichen Lebensabschnitten unterschiedliche Symptome aufweisen kann. Daher mein Aufruf: Insbesondere bei kleinen Kindern mit Entwicklungsverzögerung, Hypotonie oder „Floppiness“ muss auch an die SMA gedacht werden,

und an die vielversprechenden Therapieansätze, die es für diese Krankheit gibt. Diese Kinder mit Auffälligkeiten sind in einem

spezialisierten Zentrum einem Neuropädiater vorzustellen.

Vielen Dank für das informative Gespräch!

SMA und Screening

Bei SMA können Symptome variieren, so werden unbehandelte Säuglinge mit SMA Typ 1 [1] niemals in der Lage sein, normale Entwicklungsmeilensteine zu erreichen, wie z. B. das Sitzen ohne Unterstützung, auch bei Kindern mit SMA Typ 2 [1] werden die meisten nie ohne Unterstützung gehen können und brauchen oft einen Rollstuhl. Personen mit SMA Typ 3 [1] haben Schwierigkeiten beim Gehen, Laufen und Treppensteigen [2], bei der milderen Form SMA Typ 4 treten die Symptome erst im Erwachsenenalter auf [3].

Das Screening verläuft über dieselbe Trockenblutkarte, die bereits für das Neugeborenen-Screening eingesetzt wird. Aus der DNA des Kindes wird mittels PCR die Deletion des Exon 7 des SM1 Gens gesucht; bei mehr als 95 % der Patienten wird die SMA durch eine solche homozygote Deletion verursacht. Bei Nachweis dieser Deletion wird innerhalb weniger Tage das jeweils zuständige neuropädiatrische Zentrum informiert, dass hier ein Kind mit SMA zur Vorstellung gelangen sollte. Das Zentrum nimmt dann Kontakt mit der Familie auf, damit die Betroffenen im persönlichen Gespräch über die Diagnose informiert werden und ein Beratungstermin mit einem qualifizierten Experten stattfinden kann. Dies soll sehr zeitnah erfolgen, damit möglichst wenig Vorderhornzellen verlorengehen.

Neben der Bestätigungsdiagnostik wird auch eine **Bestimmung der SMN2-Kopienzahl** durchgeführt. Dieses SMN2-Gen erzeugt ebenfalls funktionsfähiges SMN-Protein, aber in geringeren Mengen – quasi ein Backup, das allerdings nicht ausreichend SMN-Protein erzeugt. Je nach Kopienzahl qualifiziert sich der Patient für unterschiedliche Therapien; je mehr Kopien vorliegen, desto eher ist es möglich, dass die Kinder einen späteren Erkrankungsbeginn und einen milderen Verlauf haben können. Aufgrund der Überlappungen der Gruppen ist rein aufgrund

der SMN2-Kopienzahl allerdings keine sichere Abschätzung der Prognose möglich.

Bei Kindern mit **keinen oder nur wenigen Symptomen** und einer **Kopienzahl von 2 oder 3** wird, wie Univ.-Prof. Dr. Robert Birnbacher im Interview ausführte, Eltern dringend geraten, schnellstmöglich eine Behandlung mit einer der zugelassenen Therapien durchzuführen. Grundsätzlich gilt: Fällt ein Kind durch das Screening auf, ist es jedenfalls sinnvoll, mit einer Zolgensma-Therapie zu beginnen, denn diese Therapie liefert eine voll funktionsfähige Kopie des SMN-Gens und erlaubt damit letztlich einen kurativen Ansatz. Die Bereitstellung des voll funktionsfähigen SMN-Gens ermöglicht es dem Körper, das fehlende SMN-Protein in ausreichender Menge zu produzieren. Die Genkopie wird in der Verpackung eines AAV9-Virus in den Körper eingebracht, der beim Menschen keine Krankheiten verursacht; vorher ist daher sicherzustellen, dass es keinen Kontakt mit diesem Virus gegeben hat.

Ohne Therapie erleiden Patienten mit SMA Typ 1 innerhalb der ersten drei Lebensmonate einen raschen, irreversiblen Verlust motorischer Nervenzellen; nach sechs Monaten sind ohne Behandlung mehr als 95 % der Nervenzellen verloren [4, 5]. Unbehandelt führt die SMA Typ 1 bis zum Alter von zwei Jahren in mehr als 90 % der Fälle zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung [6].

Literatur

1. Farrar MA et al (2017) Ann Neurol 81(3): 355–368
2. National Center for Advancing Translational Sciences. Genetic and Rare Diseases Information Center. <https://bit.ly/3CTQL60>, letzter Zugriff März 2022
3. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=83420&lng=DE, letzter Zugriff März 2022
4. D'Amico A et al (2011) Orphanet J Rare Dis 6:71
5. Glascock J et al (2018) J Neuromusc Dis 5:145–158
6. Finkel RS et al (2014) Neurol 83(9): 810–817