

Ersatz des defekten Gens bremst Muskelschwund aus

Betroffenes Mädchen Valeria erhielt dank Neugeborenencreening im Alter von 23 Tagen Gentherapie gegen „Spinale Muskelatrophie“ (SMA) / Alle drei bei SMA zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten am Universitätsklinikum Heidelberg verfügbar / Vorreiterrolle bei strukturierter Nachsorge

Das Schlimmste ist abgewendet: Zwar wird Valeria in ihren Bewegungen dauerhaft eingeschränkt sein, aber der weitere Muskelabbau ist dank früher Diagnose und Gentherapie erst einmal gestoppt. Sie wurde mit dem Medikament Zolgensma behandelt, das seit 2019 in den USA für Kinder bis zu einem Alter von zwei Jahren und seit 2020 in Europa ohne strikte Alters- oder Gewichtsbeschränkung zugelassen ist. Am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin kommt die neue Therapieform, bei der der zugrundeliegende genetische Defekt durch Einbringen eines neuen, intakten Gens ausgeglichen wird, seit 2020 zum Einsatz. Seitdem haben die Heidelberger Experten insgesamt 19 Kinder mit Zolgensma behandelt, aber erst mit dem Start des Neugeborenencreenings ist eine so frühe Behandlung wie bei Valeria möglich. Ziel ist es, zukünftig die Zeit zwischen Diagnose und Therapie noch weiter zu verkürzen und so auch das Auftreten früher Symptome zu verhindern.

Spinale Muskelatrophie ist selten: Ungefähr eines von 7.500 Neugeborenen in Deutschland ist betroffen. Bei ihnen ist die Kommunikation zwischen Nervenzellen im Rückenmark und Muskulatur gestört: Aufgrund eines Defekts an einer bestimmten Stelle des Erbguts (SMN1-Gen) gehen die motorischen Neuronen im sogenannten Vorderhorn des Rückenmarks nach und nach zugrunde. Bewegungssignale aus Gehirn und Rückenmark werden aufgrund der fehlenden Schaltstellen nicht mehr an die Muskulatur weitergegeben, die Muskeln verkümmern. Betroffene büßen zunehmend an Bewegungsfähigkeit ein. Bei den früh einsetzenden Formen der SMA schreitet der Muskelabbau rasant voran und greift schließlich auch auf die Atemmuskulatur über. Ohne genmodifizierende oder gentherapeutische Behandlung sterben die Kinder mit schwerer Verlaufsform sehr früh, meist vor Vollendung des zweiten Lebensjahrs.

Dieses Schicksal hätte auch Valeria erwartet. Als knapp eine Woche nach ihrer Geburt in einer Klinik in Schwäbisch Hall die Ergebnisse des Neugeborenencreenings vorlagen, war das Baby noch völlig unauffällig und äußerlich symptomfrei. Trotzdem stellten die Eltern auf Anraten der Ärzte Valeria schon am Folgetag zur molekulargenetischen Abklärung am Universitätsklinikum Heidelberg vor. Als Valeria im Alter von 23 Tagen die rettende Gensersatztherapie erhielt, war ihre Beweglichkeit bereits vermindert. „Wie sich diese motorische Schwäche bei Valeria auswirkt, wie stark sie z.B. in ihrer motorischen Entwicklung eingeschränkt sein wird, können wir heute noch nicht sagen. Das wichtigste ist, dass sie weder eine Trinkschwäche noch Atemprobleme entwickelt hat“, erläutert Dr. Andreas Ziegler, Oberarzt für Neuropädiatrie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin. „An Valeria sehen wir, wie schnell sich der Zustand der Kinder verschlechtern kann. Die Behandlung muss so schnell wie möglich erfolgen. Jeder Lebenstag zählt.“

Die neue Therapie, die früh entdeckte Kinder mit SMA vorzugsweise erhalten, ist eine sogenannte Gensersatztherapie. Dabei wird über ein modifiziertes Virus eine intakte Kopie des defekten SMN1-Gens intravenös über den Blutkreislauf in den Körper und damit auch die betroffenen Neuronen eingeschleust. Das sichert das Überleben der Nervenzellen. Wie lange die Wirkung der Therapie anhält, ist noch nicht bekannt. „Bestenfalls bleibt das Ersatzgen lebenslang aktiv. Da die Therapie

aber noch sehr neu ist, gibt es keine Langzeitergebnisse“, so Ziegler. Solange die Wirkung anhält ist jedenfalls keine weitere Behandlung nötig. Als Nebenwirkungen treten in Reaktion auf die therapeutischen Viren in den ersten Wochen bisweilen Entzündungen verschiedener Organe auf, die aber in der Regel gut zu behandeln sind.

Deutschlandweit bieten etwa 15 Zentren die Therapie mit Zolgensma an, insgesamt wurden bereits rund 150 Kinder behandelt. Mit 19 gentherapierten Kindern gehört Heidelberg zu den führenden Einrichtungen. Ein Therapiestart in den ersten Lebenstagen ist erstmals und nur nach Neugeborenencreening möglich. „Auch eine spätere gentherapeutische Behandlung kann sinnvoll sein. Sie kann jedoch eine schon eingetretene Muskelschwäche nicht rückgängig machen, sondern nur weiteren Muskelschwund verhindern“, erläutert der Spezialist für neuromuskuläre Erkrankungen bei Kindern.

Aktuell gibt es zwei Alternativen zur intravenösen Gentherapie: Das 2017 zugelassene Medikament Nusinersen sorgt im Nervengewebe dafür, dass ausgehend vom SMN2-Gen, das dem defekten SMN1-Gen sehr ähnlich ist, funktionsfähiges SMN-Protein gebildet wird, was die motorischen Nervenzellen zum Überleben benötigen. Da Nusinersen nicht den genetischen Defekt selbst behebt, sondern parallelgeschaltete Prozesse modifiziert, ist die Wirkung zeitlich begrenzt. Das Medikament muss alle vier Monate direkt in den Hirnwasserraum injiziert werden. Nusinersen kann bereits in den ersten Lebenstagen eingesetzt werden. Im April 2021 wurde Risdiplam, das ähnlich wirkt wie Nusinersen, ab einem Alter von zwei Monaten zugelassen. Es wird täglich als Saft verabreicht. Beide Medikamente verhindern den weiteren Muskelabbau. Alle drei Therapien sind wirksam und werden am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin angeboten.

Eine Besonderheit in Heidelberg ist die eigens eingerichtete Nachsorgeeinheit für Patienten nach Gentherapie. Eltern und Kind kommen im ersten halben Jahr einmal wöchentlich zur Nachsorge, Gesundheitszustand des Kindes und Therapieerfolg werden im Rahmen einer Studie systematisch erfasst, dokumentiert und ausgewertet. „Mit unserer strukturierten Nachsorge, die unserem pädiatrischen klinisch-pharmakologischen Studienzentrum „paedKliPS“ angegliedert ist, nehmen wir eine Vorreiterrolle in Europa ein“, sagt Dr. Ziegler.

Weitere Informationen im Internet

[Dietmar-Hopp-Stoffwechselzentrum](#)