

# Generersatztherapie der spinalen Muskelatrophie



Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine schwere und lebenslimitierende neurodegenerative Erkrankung. Sie führte bisher zum vorzeitigen Versterben der Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Seit Juli 2017 steht eine krankheitsmodifizierende Therapie mit Nusinersen (Spinraza®) zur Verfügung. Der Wirkstoff führt bei rechtzeitigem Therapiebeginn zum Zugewinn motorischer Fähigkeiten und zum nachhaltigen Überleben der Patienten, eine präsymptomatische Therapie unmittelbar nach Geburt erlaubt im besten Fall eine annähernd normale motorische Entwicklung. Eine weitere vielversprechende Behandlungsmöglichkeit durch eine einmalige Applikation („once-in-a-lifetime“) bieten konzeptionell Gentherapien. Im Mai 2019 wurde erstmals eine kausale Generersatztherapie für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen; die Zulassung in Europa ist beantragt. Das Präparat Onasemnogene Abspavovec-xioi – AVXS-101 (Zolgensma®) verspricht eine vollständige Korrektur des genetischen Defekts der SMA, der Erfolg der Behandlung hängt allerdings auch vom Zeitpunkt der Applikation und damit vom Krankheitsfortschritt ab. Die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings auf das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie wird aktuell diskutiert, dies ermöglicht eine Behandlung vor Ausbruch der Symptome der Erkrankung. Die Zukunft besteht in einer auf den Patienten maßgeschneiderten „individualisierten Medizin“, weitere Therapieoptionen befinden sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung.



## Einführung

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung. In etwa 95% der betroffenen Patienten liegt eine homozygote Deletion des sog. Survival Motor Neuron-1-Gens (SMN-1) vor. Zentraler Pathomechanismus der Erkrankung ist ein fortschreitender Untergang spinaler Motoneuronen (der sog. Vorderhornzellen). Die daraus resultierende neurogene Muskelatrophie führt zu den Leitsymptomen der Erkrankung, einer zunehmenden proximalen Muskelschwäche und Muskelatrophie mit Verlust der Muskeleigenreflexe. Der neurodegenerative Progress der Erkrankung ist mit einem komplexen Profil an Begleitsymptomen assoziiert: mit orthopädischen Komplikationen (Skoliose, Kontrakturen), Ernährungsstörungen und der Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung und Beatmung sowie palliativmedizinischer Begleitung. Letztlich lebenslimitierend ist dabei eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der non-invasiven Beatmung. Die geistige und sprachliche Entwicklung der Kinder ist vollständig intakt.

Etwa 1 von 7500 Neugeborenen wird in Deutschland mit einer spinalen Muskelatrophie geboren. Die SMA stellt damit historisch die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern dar. Legt man Berechnungen auf der Grundlage der vorhandenen Prävalenzdaten zugrunde, geht man in Deutschland von etwa 1000-1500 Betroffenen aus, die an einer SMA erkrankt sind. Die SMA tritt klinisch in unterschiedlichen Schweregraden auf und wird in drei unterschiedliche Formen eingeteilt (Typ I-III). Der klinische Verlauf der spinalen Muskelatrophie stellt in der Praxis aber eher ein Kontinuum mit breiter phänotypischer Variabilität dar.

Die SMA Typ I (sog. Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) ist die schwerste und mit einer relativen Häufigkeit von 60% an der Gesamtinzidenz häufigste Verlaufsform mit Beginn der Symptome bereits im Neugeborenenalter bzw. spätestens im Verlauf der ersten 6 Lebensmonate. Die betroffenen Kinder erlernen per Definition nicht den motorischen Meilenstein des freien Sitzens. 50% der Patienten mit klassischer SMA Typ I versterben ohne non-invasive Beatmung bzw. Therapie innerhalb



Dr. med. Andreas Ziegler



Dr. med. Afshin Saffari



der ersten 12 Lebensmonate, 90% versterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre ohne krankheitsmodifizierende Therapie. Bei der SMA Typ II (Intermediärform) treten erste klinische Symptome der Erkrankung innerhalb der ersten 7-18 Lebensmonate auf, die Ausprägung unterliegt dabei einer erheblichen Spannweite. Die betroffenen Patienten können ohne Hilfe frei sitzen, mildere Verlaufsformen erlernen das freie Stehen mit Hilfsmitteln, freies Laufen ist aber niemals möglich. Die Lebenserwartung konnte durch den Einsatz der non-invasiven Beatmungsmethoden bis ins Erwachsenenalter verlängert werden. Bei der SMA Typ III (Kugelberg-Welander-Erkrankung) zeigen die Patienten eine profunde Variabilität bezüglich des Alters der Krankheitsmanifestation und des klinischen Verlaufs. Alle wesentlichen motorischen Meilensteine inklusive des freien Laufens werden primär erreicht. Einige Patienten werden im späten Kindesalter bereits Rollstuhl-pflichtig und verlieren das freie Laufen, andere führen ein annähernd normales Leben mit diskreter Schwäche bis ins Erwachsenenalter (bei Manifestation in der 2.- 3. Lebensdekade häufig auch als Typ IV bezeichnet). Die Lebenserwartung ist insbesondere bei später Manifestation nur unwesentlich eingeschränkt.

### **Therapie der SMA in der Gegenwart**

Bis Ende des Jahres 2016 bestanden die wesentlichen Säulen der Therapie von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in der Einleitung supportiver bzw. palliativmedizinischer Maßnahmen. Im Rahmen allgemeingültiger "standards of care" fokussiert sich die Betreuung der Patienten auf eine Optimierung der Ernährungssituation, der Respiration bis hin zur Atemunterstützung mittels non-invasiver Beatmungsmethoden, der Rehabilitation und physiotherapeutischer Begleitung, der orthopädischen Hilfs- und Rehamittelversorgung und ggf. operativer Skoliosekorrektur und Kontrakturlösung.

In Europa wurde im Juli 2017 eine erste krankheitsmodifizierende Therapie mit dem Antisense-Oligonucleotid (ASO) Nusinersen (Spinraza®) zur Therapie der spinalen Muskelatrophie für alle Subtypen und Altersstufen zugelassen. Der Wirkstoff bewirkt eine Steigerung der Menge des bei der

SMA fehlenden SMN-Volllängenproteins. Dies erfolgt über eine komplexe Modifikation des beim Menschen vorhandenen paralogen SMN2-Gens, welches jeweils nur unzureichende Mengen an funktionalem SMN-Protein produziert. Die Zulassung erfolgte auf der Basis von zwei zulassungsrelevanten Studien (sog. CHERISH- und ENDEAR-Studie) mit insgesamt 248 Teilnehmern. In beiden Studien konnte der im natürlichen Verlauf der Erkrankung zu erwartende Verlust an motorischen Fähigkeiten im Studienzeitraum vermieden werden, bei einem relevanten Prozentsatz der Patienten (51% bei ENDEAR) kam es zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen. Der Erfolg der Behandlung mit Nusinersen hängt vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ab. Je früher die Behandlung beginnt, desto besser ist die motorische Entwicklung der Patienten. Eine Studie an präsymptomatischen Neugeborenen und jungen Säuglingen, die vor dem Eintreten des Verlusts an motorischen Fähigkeiten behandelt wurden (sog. NURTURE-Studie), zeigte, dass im besten Fall bei früh einsetzender Behandlung eine annähernd normale motorische Entwicklung bei einem Teil der behandelten Kinder mit SMA möglich ist.

### **Generersatztherapie der SMA mit Onasemnogene Aeparvovec-Xioi**

Aufgrund ihrer gut charakterisierten, monogenetischen Ursachen eignen sich neuromuskuläre Erkrankungen wie die SMA besonders gut für die Gentherapie. Dabei können ein fehlendes oder mutiertes Gen ersetzt, ein pathologisch überaktives Gen abgeschaltet oder modifizierende Gene eingebracht werden. Der Ersatz des im Rahmen der SMA genetisch veränderten und damit funktionslosen SMN1-Gens stellt prinzipiell einen sehr interessanten und kausalen Therapieansatz dar. Die relativ kurze kodierende Sequenz des SMN1-Gens macht die SMA zur Modellerkrankung für die Gentherapie.

Die Übertragung des fremden Gens (Transgen) erfolgt dabei über virale Vektoren, die das defekte Gen in einer Virushülle zur gewünschten Zielzelle in den Körper „shutteln“. Während verschiedene virale Vektoren für gentherapeutische Ansätze getestet wurden, haben sich für neuromuskuläre Erkrankungen besonders Adeno-assoziierte Viren (AAV) bewährt. Die AAV besitzen eine Protein-Hülle, das sog. Kapsid. Die breite Anwendung von AAV-Vektoren ist ihrem günstigen Sicherheitsprofil, ihrer robusten Persistenz als ringförmige Struktur in der Zielzelle des menschlichen Wirts und ihrer Fähigkeit, gleichermaßen mitotische (teilungsaktive) und post-mitotische (nicht mehr teilungsfähige) Zellen zu infizieren, zu verdanken. Die Auswahl des AAV-Serotyps erlaubt aufgrund unterschiedlicher Gewebeaffinitäten (Tropismus) die gezielte Ansteuerung spezifischer Organsysteme, z.B. dem zentralen Nervensystem.

Die Firma AveXis Inc. entwickelte einen AAV9-Vektor, der ein stabiles, voll-funktionales humanes SMN1-Gen transduziert, ohne in das Wirtsgenom

des Menschen zu integrieren (Onasemnogene Apeparvovec-Xioi - AVXS-101, Zolgensma®). Der Serotyp AAV9 zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und damit ins Gehirn und Rückenmark zu gelangen. Eine einmalige minimal-invasive, intravenöse Applikation ist bei der spinalen Muskelatrophie in der frühen Kindheit möglich. Eine vereinfachte Darstellung des Mechanismus der Genübertragung ist in Abbildung 1 gezeigt.

Nach intravenöser Applikation der Viren werden Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke werden Oberflächenmoleküle des AAV-Kapsids durch die motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark erkannt und gebunden. Anschließend erfolgt der Transport des übertragenen Gens in den Zellkern der Zielzelle. Nach Freigabe der Virustransporthülle, des Kapsids, folgt die Bindung an den Zellkern mit Freigabe des SMN1-Gens. Das SMN1-Gen persistiert im Zellkern als kleine ringförmige DNA-Struktur, die für die rasche Bildung des essentiellen SMN-Proteins verantwortlich ist. Auf diese Weise kann sehr rasch nach der Gabe bereits funktionsfähiges SMN-Protein gebildet werden. Die Virushülle wird in den ersten Wochen nach Gabe abgebaut und auf Dauer eliminiert.

In einer Phase I-Studie bei 15 Kleinkindern mit SMA Typ I konnte eine einmalige intravenöse Infusion von AVXS-101 ein verlängertes Überleben, das Erreichen altersentsprechender motorischer Meilensteine und eine bessere motorische Funktion im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe erzielen. Als transiente Nebenwirkung traten asymptomatische Leberwerterhöhungen auf. Phase III-Studien zur systemischen Applikation von AVXS-101 in Europa und den USA sind ebenfalls bereits abgeschlossen. Eine erste kürzlich veröffentlichte Interims-Analyse der sog. STRIVE-Studie (ClinicalTrials.gov, NCT03306277), einer Phase III-Studie, die symptomatische Kleinkinder mit SMA Typ I untersucht, zeigte ein verlängertes ereignisfreies Überleben, eine früh einsetzende Verbesserung in motorischen Funktionstests und ein Erreichen von höheren motorischen Meilensteinen verglichen zu einer historischen Kontrollgruppe. Als Nebenwirkungen wurden transiente Erhöhungen der Leberwerte und ein Abfall der Blutplättchen berichtet. Aufgrund der positiven Zwischenergebnisse der STRIVE-Studie wurde Zolgensma® kürzlich von der FDA für die Therapie von Kindern unter 2 Jahren mit bi-alleli-schen Mutationen im SMN1-Gen zugelassen. Bei den europäischen Zulassungsbehörden wurde eine Zulassung ebenfalls beantragt, steht zum Zeitpunkt der Verfassung des Artikels aber noch aus.

Trotz der vielversprechenden Interimsergebnisse der STRIVE-Studie ist eine abschließende Beurteilung der Gensatztherapie im Hinblick auf die Sicherheit und die robuste Langzeitwirkung derzeit nicht möglich.

## Zusammenfassung

Durch die Anwendung der ersten krankheitsmodifizierenden Therapie für die SMA mit dem Antisense-

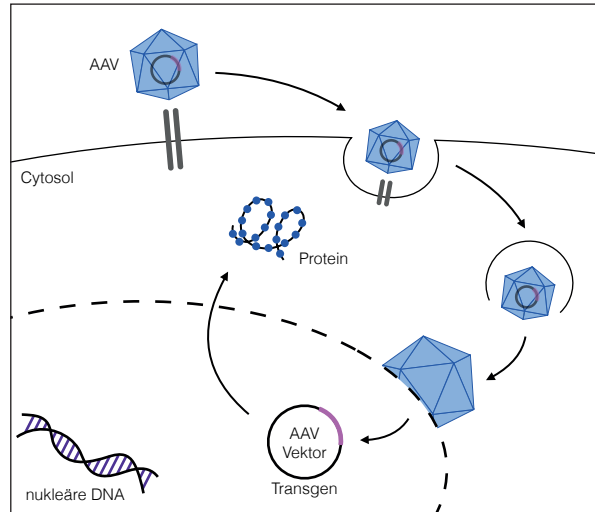


Abbildung 1: Wirkmechanismus der Gensatztherapie: Nach intravenöser Infusion gelangt das in die Virushülle des AAV9-Vektors (Kapsid) eingebrachte SMN1-Gen über die Blut-Hirn-Schranke direkt zur motorischen Vorderhornzelle ins Rückenmark und wird dort in mehreren Schritten in den Zellkern freigegeben. Bereits rasch nach Gabe wird das bei der SMA fehlende SMN-Protein gebildet, der Mangel damit „korrigiert“.

Oligonucleotid Nusinersen konnte in den letzten Jahren bereits ein erheblicher medizinischer Fortschritt zum Wohle der schwer betroffenen Patienten mit SMA erzielt werden. Weitere Antisense-Oligonucleotide und sog. Small molecules, befinden sich in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Entwicklung, teilweise können die neuen Substanzen oral verabreicht werden.

Im Mai 2019 wurde in den USA die erste kausale Gensatztherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec-Xioi - AVXS-101 (Zolgensma®) zugelassen, ein weiterer Meilenstein in der Behandlung dieser Erkrankung. Die bisherigen Ergebnisse der klinischen Studien sind sehr vielversprechend für die Zukunft der Behandlung dieser schweren Erkrankung. Dennoch hängt der Therapieerfolg vom Zeitpunkt der Applikation und damit vom Krankheitsfortschritt ab, im besten Fall und bei Gabe vor Ausbruch der Symptome der Erkrankung kann eine weitgehend normale motorische Entwicklung der Kinder erreicht werden. Dieser Therapieerfolg ist an die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings für die SMA gebunden, welches aktuell diskutiert und in Pilotprojekten getestet wird.

Die Einführung dieser neuen Therapieformen stellt die neuromuskulären Zentren in Deutschland vor große Herausforderungen. Die Versorgung und Nachbetreuung der Patienten ist sehr aufwendig, dringend müssen die Erfolge der Behandlung in systematischen Anwendungsbeobachtungen erfasst und ausgewertet, die Wirksamkeit der unterschiedlichen Behandlungsoptionen verglichen werden. Qualitätskriterien für die Auswahl geeigneter „Gentherapie-Zentren“ mit entsprechender Behandlungsexpertise müssen definiert und regelmäßig überprüft werden, die Zentren müssen eine Refinanzierung der sehr aufwendigen Betreuung erhalten. Es müssen neue Erstattungsformen wie ein „pay-for-performance“-Modell diskutiert werden, welches die vollständige Erstattung der Kosten mit dem Erreichen definitiver Zielparameter verbindet, z.B. das Erreichen von motorischen Meilensteinen.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

■ **Universitätsklinikum Heidelberg**  
**Dr. med. Andreas Ziegler, M.Sc**  
**Oberarzt Neuropädiatrie**  
 Ärztliche Leitung des pädiatrisch  
 klinisch-pharmakologischen  
 Studienzentrums paedKlIPS  
 Sprecher des neuromuskulären Zent-  
 rums Rhein-Neckar  
**Dr. med. Afshin Saffari**  
 Sektion für Neuropädiatrie und  
 Stoffwechselmedizin  
 Zentrum für Kinder- und  
 Jugendmedizin  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 430  
 69120 Heidelberg  
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de>

■ **Initiative „Forschung und  
 Therapie für SMA“**  
 im Förderverein für die Deutsche  
 Gesellschaft für Muskelkranke e. V.  
 c/o Dr. Inge Schwersenz, Seidlhofstr.  
 14, 80639 München  
[www.initiative-sma.de](http://www.initiative-sma.de)