Forum Sanitas
Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck aus
3. Ausgabe 2019

Die Spinale Muskelatrophie

eine genetisch disponierte, seltene Erkrankung

Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner
Direktor der Abteilung für Neuropädiatrie und
SPZ Universitätsklinikum Bonn

Adenauerallee 119
53113 Bonn

Die Spinale Muskelatrophie

eine genetisch disponierte, seltene Erkrankung

Die Spinale Muskelatrophie ist eine erblich bedingte Muskelkrankheit. Sie wird autosomal rezessiv vererbt und tritt etwa bei einem von 10.000 Neugeborenen auf. Klinisch zeigt sich die Erkrankung durch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Muskelschwäche. Die schwerste Form der Erkrankung beginnt bereits im Säuglingsalter und führt unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Versterben der Kinder durch Lähmung der Atemmuskulatur. In den letzten Jahren wurden neue Medikamente entwickelt, die den Krankheitsverlauf deutlich verbessern können.

Ursache der Spinalen Muskelatrophie (SMA) sind Mutationen des Survival Motor Neuron Gens (SMN1) auf Chromosom 5. Etwa einer von fünfzig Personen ist Anlageträger für den genetischen Defekt. Die Erkrankung entsteht, wie bei anderen autosomal rezessiven Erkrankungen, wenn beide Eltern Anlageträger sind und jeweils den genetischen Defekt an das Kind vererben. Das SMN-Gen enthält den Bauplan für das SMN-Protein. Auch wenn das SMN-Protein in fast allen Körperzellen vorhanden ist, hat es für die Motoneuronen im Rückenmark eine besondere Bedeutung. Ist nicht ausreichend SMN-Protein vorhanden, wird die Funktion dieser wichtigen Zellen gestört. Diese können die Befehle der zentralen Nervenbahnen dann nicht an die peripheren Nerven und die Muskeln weitergeben. Folge ist die klinisch sichtbare Muskelschwäche, die zunächst die proximale, aber letztendlich die gesamte Skelettmuskulatur betrifft.

Zwar gehört die SMA zu den sogenannten Seltenen Erkrankungen, weil weniger als einer von 2.000 Menschen davon betroffen ist. Unter den Muskelkrankheiten ist die SMA allerdings relativ häufig und aufgrund des oft schweren Verlaufs gehört sie zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter.

Krankheitsspektrum mit unterschiedlichem Schweregrad

Der Schweregrad und der Verlauf der Erkrankung können recht unterschiedlich sein. Bei Geburt bestehen meist noch keine Symptome, aber bei der schwersten und häufigsten Verlaufsform (SMA Typ 1) zeigt sich die Muskelschwäche schon in den ersten sechs Lebensmonaten. Die Muskelkraft der betroffenen Säuglinge ist so reduziert, dass die freie Sitzfähigkeit nicht erreicht wird. Neben der Skelettmuskulatur ist auch die Atemmuskulatur betroffen, so dass die Kraft im Verlauf weder zum Husten noch zum Atmen reicht. Wenn die betroffenen Kinder nicht künstlich beatmet werden, versterben Sie innerhalb der ersten beiden Lebensjahre aufgrund der Atemmuskelschwäche. Aber nicht alle Patienten leiden an der schweren, lebensbedrohlichen Verlaufsform. Grund dafür ist ein zweites Gen in unmittelbarer Nachbarschaft von SMN1 auf Chromosom 5, das bei jedem Menschen in unterschiedlicher Anzahl vorliegt. Dieses Gen ist dem SMN1 sehr ähnlich und wurde deshalb SMN2 genannt. Es unterscheidet sich im kodierenden Bereich lediglich durch ein Nukleotid. Aufgrund dieses Nukleotidaustausches wird das Ablesen (Spleißen) von SMN2 beeinflusst, so dass von dieser „schlechten Kopie" nur sehr geringe Mengen von normalem SMN-Protein produziert werden können. Wenn das SMN1-Gen aber – wie bei Patienten mit Spinaler Muskelatrophie – komplett fehlt, kommt dieser geringen, vom SMN2-Gen produzierten Proteinmenge, eine besondere Bedeutung zu. Die Anzahl der SMN2-Kopien ist bei der SMA deshalb der entscheidende Faktor für den Schwergrad der Erkrankung. Je mehr SMN2-Kopien ein Patient hat, desto milder ist sein Krankheitsverlauf.

Bei der SMA Typ 2 beginnen die Symptome zwischen dem sechsten und achtzehnten Lebensmo-

Tabelle: Typen und Krankheitsspektrum der SMA

	Alter bei Krankheitsbeginn	Natürlicher Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anzahl der SMN2-Kopien
SMA Typ 1	bis 6 Monate	Kein freies Sitzen, Versterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre oder abhängig von Beatmung	50-60%	2(-3)
SMA Typ 2	6-18 Monate	Freies Sitzen, aber keine Gehfähigkeit, nächtliche Beatmung, Kontrakturen	20-30%	3
SMA Typ 3	18 Monate – 18 Jahre	Freie Gehfähigkeit, kann im Verlauf verloren gehen	10-20%	3-4
SMA Typ 4	Ab 18 Jahren	Freie Gehfähigkeit bleibt oft lange erhalten	< 5%	4-5

Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner

nat. Die Kraft der betroffenen Kinder reicht zum Sitzen, aber nicht für die freie Gehfähigkeit. Im weiteren Krankheitsverlauf führt die Muskelschwäche häufig zu Gelenkkontrakturen sowie zu einer Skoliose. Die Schwäche der Atemmuskulatur ist weniger stark ausgeprägt als bei der SMA Typ 1. In der Regel ist eine nächtliche, nicht-invasive Beatmung über eine Maske ausreichend. Bei der SMA Typ 3 beginnt die Krankheit erst nach dem Erreichen der freien Gehfähigkeit. Das Aufstehen vom Boden und das Treppensteigen bereiten zunehmend Schwierigkeiten. Über die Jahre hinweg nimmt die Muskelschwäche langsam zu, so dass die Gehfähigkeit nicht selten wieder verloren geht und die Betroffenen auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Sehr selten beginnt die SMA erst im Erwachsenenalter und wird dann als SMA Typ 4 bezeichnet. Patienten mit SMA Typ 3 und 4 haben eine normale Lebenserwartung. Die Atemmuskulatur ist kaum betroffen.

Entwicklung neuer Therapien

Nachdem Mutationen des SMN1-Gens als Ursache und das SMN2-Gen als wichtiger Modifikator der SMA erkannt wurden, hat sich die Forschung zunehmend der Entwicklung therapeutischer Strategien gewidmet. Ziel ist es, dem Körper ausreichende Mengen an SMN-Protein zur Verfügung zu stellen und somit den Funktionsverlust der Motoneurone im Rückenmark zu verhindern. Dabei werden bisher vor allem zwei Strategien verfolgt. Eine Strategie ist die sogenannte Splicing-Modifikation. Dabei soll das Ablesen des SMN2-Gens so beeinflusst werden, dass auch von dieser „schlechten" Genkopie möglichst viel SMN-Protein produziert werden kann. Am weitesten fortgeschritten ist hier der Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden die reversibel sind und das Erbgut der Patienten nicht verändern. Dabei handelt es sich um synthetisch

hergestellte Nukleotidstränge, die an einer bestimmten Stelle der Boten-RNA des SMN2-Gens binden und dadurch das Ableseverhalten beeinflussen. Mit Nusinersen wurde 2017 das erste Medikament zur Behandlung der SMA zugelassen. Es handelt sich um ein Antisense-Oligonukleotid, das über eine Lumbalpunktion in das Nervenwasser injiziert wird. Nach einer initialen Aufsättigung von vier Dosen erfolgt die Applikation der Erhaltungsdosis alle vier Monate. In den Zulassungsstudien zeigte sich, dass sich Patienten unter Nusinersen Therapie im Vergleich zur Scheinintervention motorisch deutlich besser entwickelten. Eine aktuelle Studie untersucht die Wirkung bei einem Therapiebeginn noch bevor erste Symptome auftreten. Hier konn-

Diagnostik-Initiative für Spinale Muskelatrophie

Mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen steht eine spezifische krankheitsmodifizierende Therapie für die 5q-assoziierte SMA zur Verfügung. Ein Trockenblut-Gentest ermöglicht bei Verdacht auf SMA eine frühzeitige Diagnose. Den Test können niedergelassene Ärzte kostenfrei über das Wiener Labor Archimed Life Science GmbH veranlassen: Im Internet unter www.sma-diagnostics.com oder telefonisch unter 0800-4430420 (von 8 bis 16 Uhr).
Das Analyseergebnis für eine SMN1-Deletion- oder Genmutation liegt in der Regel binnen einer Woche vor, sodass im Falle eines positiven Befundes eine sofortige Überweisung an ein SMA-Behandlungszentrum erfolgen kann. Eine laufend aktualisierte Übersicht stellt die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM e. V.) bereit: http://bit.ly/SMA-DGM. Bei negativem Befund erfolgt eine Empfehlung zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung.

Voraussetzung für den Zugang zu einer adäquaten Therapie bleibt die korrekte Diagnose der Erkrankung. Bei Verdacht auf SMA gelten molekulare Gentests als diagnostischer Standard. Der Gentest kann schnell eingesetzt werden: Nur wenige Tropfen Blut werden hierfür auf eine Trockenfilterkarte aufgetragen und zur Analyse an das spezialisierte Labor gesendet. Die geringe Probenmenge eignet sich für Jugendliche und Erwachsene, aber auch für Säuglinge und Kleinkinder.
Niedergelassene Ärzte können die Testkits kostenfrei anfordern und die Analyse durchführen lassen. Für eine unkomplizierte Befundübermittlung steht Ärzten ein Webportal zur Verfügung (www.sma-diagnostics.com). Hier können die Einsender- und Patientendaten bereits vorab einer Trockenblutkarten-ID zugeordnet werden. Die Testkits enthalten eine Filterkarte zum Auftropfen von Blut, eine Einverständniserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz und Anweisungen zum Trocknen des Bluts sowie einen Briefumschlag zur Einsendung der Filterkarte und der unterschriebenen Einverständniserklärung an das Labor.

ten in den neuen Auswertungen Entwicklungsfortschritte fast wie bei gesunden Kindern beobachtet werden. Auch wenn die Studien sich vor allem auf Säuglinge und Kleinkinder mit SMA bezogen, erfolgte die Zulassung für alle Typen der SMA und alle Altersstufen. Mittlerweile wurden weltweit bereits über 7.500 Patienten mit Nusinersen behandelt. Die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung erwies sich dabei als sehr gut. Andere Splicing-Modifikatoren befinden sich noch in der klinischen Entwicklung. Sie werden nicht injiziert, sondern oral verabreicht. Die laufenden klinischen Studien müssen noch abgewartet werden, um genauere Aussagen über die Wirksamkeit machen zu können.

Die zweite Strategie zur Behandlung der SMA ist die Gentherapie. Dazu benutzt man Viren als Transporter. Besonders geeignet zur Behandlung der SMA ist der adeno-assoziierte Virus Typ 9 (AAV9), da er selber keine Krankheiten verursacht, aber in die Nervenzellen im Rückenmark eindringt. Dieser Virus wird gentechnisch entsprechend verändert und mit dem SMN1 beladen, das den Patienten mit SMA fehlt. Dann werden die Patienten über eine Infusion mit einer größeren Menge dieses Virus infiziert. Die Viren transportieren das lebenswichtige SMN1-Gen in die Nervenzellen des Rückenmarks, wo es zwar nicht in die Erbinformation eingebaut wird, aber für die Produktion des SMN-Proteins genutzt werden kann. Da die Nervenzellen sich nicht mehr teilen, steht die genetische Information über Jahre zur Verfügung. Die ersten Studien bei Säuglingen zeigten gute Ergebnisse, so dass die Gentherapie vor einigen Wochen in den USA bereits für Kinder mit SMA bis zum Alter von zwei Jahren zugelassen wurde. Für Europa läuft das entsprechende Zulassungs- und Prüfungsverfahren noch.

Neugeborenenscreening für SMA

Sowohl bei der Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden wie auch bei der Gentherapie zeigt sich, dass der Zeitpunkt des Therapiebeginns ganz entscheidend ist für den Erfolg. Je früher die Behandlung begonnen wird, also je weniger weit die Krankheit fortgeschritten ist, desto beeindruckender sind die Ergebnisse. Für beide Therapien liegen mittlerweile Zwischenergebnisse von Studien vor, bei denen Patienten bereits behandelt wurden, bevor die Symptome der Krankheit aufgetreten waren. In der Regel lag dies daran, dass bereits ein anderes Familienmitglied von SMA betroffen war und deshalb schon in der Schwangerschaft oder direkt bei der Geburt ein genetischer Test durchgeführt wurde. Bei Therapiebeginn in den ersten Lebenswochen erreichen viele Kinder die Sitz- oder Gehfähigkeit, die sonst an der schweren und letztendlich tödlichen SMA Typ 1 erkrankt wären. Diese Erfahrungen haben dazu geführt, dass Patientenorganisationen und Spezialisten die Aufnahme der SMA in das allgemeine Neugeborenenscreening fordern. Bei dem Neugeborenenscreening handelt es sich um eine Blutuntersuchung, die für alle Neugeborenen angeboten wird, um seltene Erkrankungen zu erkennen, bei denen eine frühe Behandlung einen deutlichen Vorteil bringt. Dem Baby werden dafür aus der Ferse ein paar Tropfen Blut abgenommen und in ein spezielles Screening-Labor geschickt. Aktuell läuft bereits ein Pilotprojekt zum Neugeborenenscreening auf SMA in Bayern und Teilen von Nordrhein-Westfalen.

Betreuung durch neuromuskuläre Zentren

Trotz dieser neuen therapeutischen Entwicklungen bleibt die SMA für viele Betroffene eine schwere und nicht selten auch lebensbedrohliche Erkrankung. Neben der medikamentösen Therapie sind deshalb Betreuung und Beratung durch ein interdisziplinäres Team dringend erforderlich, so wie es die zertifizierten neuromuskulären Zentren in Deutschland anbieten. Dort arbeiten Ärzte, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und Psychologen Hand in Hand.

Da es sich bei der SMA um eine seltene Erkrankung handelt, basiert die Zulassung von neuen Medikamenten oft auf recht kleinen Studien. Die Ergebnisse lassen sich nicht ohne Weiteres auf andere Patienten übertragen. Deshalb ist es wichtig, auch nach der Zulassung noch weitere Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser neuen Therapien zu sammeln. Für den deutschsprachigen Raum wurde dafür das SMArtCARE Register aufgebaut. In dieser Datenbank sammeln die Behandlungszentren über Jahre die Informationen über den Krankheitsverlauf bei möglichst vielen Patienten mit SMA. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, werden die Ärzte und Physiotherapeuten der teilnehmenden Kliniken regelmäßig geschult. So wird es in Zukunft möglich sein, den langfristigen Erfolg der verschiedenen Therapien zu vergleichen und die Patienten besser beraten zu können. Dabei geht es nicht nur um eine Stärkung der Muskeln, sondern auch um die Alltagsfunktion und die Lebensqualität der betroffenen Menschen.

Fotos: Universitätsklinikum Bonn

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner**
Direktor der Abteilung für Neuropädiatrie und SPZ Universitätsklinikum Bonn
Adenauerallee 119
53113 Bonn
Tel. +49 (0) 228 287-33594

■ **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
Tel. +49 (0) 89 12 71 74 47
www.initiative-sma.de

Die Initiative SMA arbeitet mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. zusammen. Sie wurde 2001 von Dr. Inge und Klaus Schwersenz, Eltern zweier Kinder mit SMA, gegründet. Die Organisation finanziert sich durch Spenden und hat das Ziel, die Entwicklung einer Therapie bei SMA durch Informationsaustausch und Förderung der Forschung zu unterstützen.

■ **Diagnostik-Initiative für Spinale Muskelatrophie**
www.sma-diagnostics.com

■ **SMArtCARE Initiative**
www.smartcare.de

■ **SMA-Patientenregister**
www.sma-register.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke**
www.dgm.org

■ **Deutsche Muskelstiftung**
www.muskelstiftung.de

■ **Together in SMA**
www.lebenmitsma.de