

# Update zur Diagnostik und Therapie der spinalen Muskelatrophie



Die spinale Muskelatrophie ist eine schwere und lebenslimitierende neurodegenerative Erkrankung. In Abhängigkeit von der Krankheitsausprägung führt sie zum vorzeitigen Versterben der Patienten. Die Therapie bestand bisher ausschließlich in supportiven Maßnahmen, seit Juli 2017 gibt es in Deutschland eine erste zugelassene Therapie der spinalen Muskelatrophie mit dem Präparat Spinraza® (Nusinersen). Nusinersen ermöglicht keine grundsätzliche Heilung, verlangsamt den Progress der Erkrankung jedoch wesentlich und führt in vielen Fällen sogar zu einem Zugewinn an motorischen Fähigkeiten.

Da ein früher Therapiebeginn, optimalerweise vor dem Einsetzen der Neurodegeneration mit Verlust von motorischen Fähigkeiten einen wesentlichen Faktor für den Therapieerfolg darstellt, wird in den nächsten Jahren auch die Frage nach der Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen Screenings auf das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie zu beantworten sein.

## Einführung

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung. Bei 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 Motoneurone (den sog. Vorderhornzellen). Die daraus resultierende neurogene Muskelatrophie führt zu den Leitsymptomen der Erkrankung, einer zunehmenden proximalen Muskelschwäche und -atrophie mit Verlust der Muskeleigenreflexe. Der neurodegenerative Progress der Erkrankung ist mit einem komplexen Profil von Begleitsymptomen assoziiert mit orthopädischen Komplikationen (Skoliose, Kontrakturen), Ernährungsstörungen, der Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung und Beatmung sowie palliativmedizinischer Begleitung. Letztlich lebenslimitierend ist eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der non-invasiven Beatmung. Die geistige und sprachliche Entwicklung der Kinder ist vollständig intakt.

Etwa 1 von 10.000-11.000 Neugeborenen wird weltweit mit einer spinalen Muskelatrophie geboren.

## Klinische Manifestation und Subklassifikation der SMA

Die spinale Muskelatrophie tritt klinisch in unterschiedlichen Schweregraden auf und wird daher historisch in unterschiedliche Formen eingeteilt, deren klinischer Verlauf und Prognose ein sehr weites Spektrum umfasst. In den letzten 20 Jahren

wurden zahlreiche Subklassifikationen vorgeschlagen, auf die im weiteren Verlauf nicht näher eingegangen wird. Allen drei Verlaufsformen liegt der gleiche genetische Pathomechanismus zugrunde, der klinische Verlauf der spinalen Muskelatrophie stellt daher in der Praxis eher ein Kontinuum breiter phänotypischer Variabilität dar:

- **SMA Typ I (sog. Werdnig-Hoffmann-Erkrankung):** Schwerste und mit einer relativen Häufigkeit von 60 % an der Gesamtinzidenz häufigste Verlaufsform. Beginn der Symptome bereits im Neugeborenenalter bzw. spätestens im Verlauf der ersten 6 Lebensmonate. Die Schwäche der (diaphragmalen und interkostalen) Muskulatur resultiert in einer paradoxen Atmung, Tachydyspnoe und Glockenthoraxbildung. Eine ebenfalls einsetzende Degeneration bulbärer Neurone führt zu unwillkürlichen Bewegungen (Faszikulationen) der Zungenmuskulatur und Trinkschwäche mit schwachem Saugen und Schluck-schwierigkeiten. Dadurch entsteht ein erhebliches Risiko für rezidivierende Aspirationspneumonien. Die zunehmende respiratorische Insuffizienz stellt den wesentlichen Mortalitätsfaktor der Erkrankung dar. 50 % der Patienten mit klassischer SMA Typ I verstirbt ohne non-invasive Beatmung bzw. Therapie innerhalb der ersten 12 Lebensmonate, 90 % versterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.

- **SMA Typ II (Intermediärform):** Erste klinische Symptome der Erkrankung treten 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. Im Verlauf tritt eine erhebliche neuromyopathische

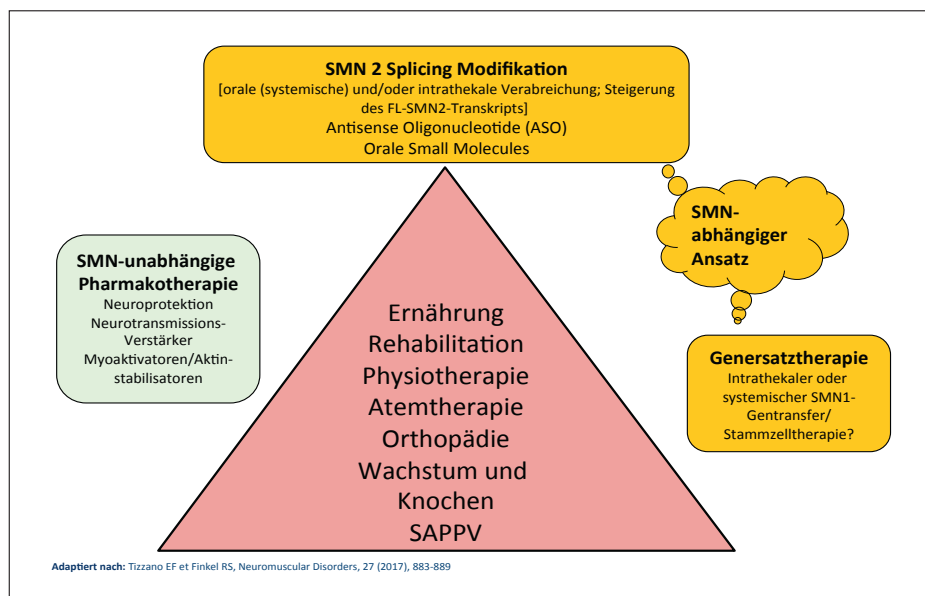


Dr. med. Andreas Ziegler,  
M.Sc.



Prof. Dr. med. Stefan Kölker

Multimodaler Therapieansatz der spinalen Muskelatrophie. Wesentliche Therapie Säulen sind die supportive Therapie (dargestellt in altrosa), die SMN-abhängigen Therapieansätze (in orange) und die SMN-unabhängigen pharmakologischen Therapien (in hellgrün).



## Informationen

### ■ Universitätsklinikum Heidelberg Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

Sektionsleiter:

Prof. Dr. med. Stefan Kölker

Ansprechpartner für neuromuskuläre Erkrankungen

Dr. med. Andreas Ziegler, M.Sc.

Angelika-Lautenschläger-Klinik

Im Neuenheimer Feld 430

69120 Heidelberg

Tel.: 06221 56-4002 Pforte

(24 Stunden erreichbar)

[www.klinikum.uni-heidelberg.de/](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/)

Neuropädiatrie-und-Stoffwechselmedizin

### ■ Biogen GmbH

Stefan Schneider

Director Communications

Carl-Zeiss-Ring 6

85737 Ismaning

Tel: 089 99617-0 Zentrale

[www.biogen.com](http://www.biogen.com)

### ■ 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

Telefon: 089 - 12 71 74 47

<http://www.initiative-sma.de>

[info@initiative-sma.de](mailto:info@initiative-sma.de)

Spendenkonto:

Förderverein für die DGM e. V.

BW Bank Stuttgart

IBAN: DE68 6005 0101 7438 5047 48

BIC: SOLADEST 600

Verwendungszweck:

Therapie für SMA

Kyphoskoliose auf, die mindestens einer Korsettversorgung, häufiger einer chirurgischen Aufrichtung, bedarf. Häufig besteht ein feinschlägiger Fingertremor. Schluckschwierigkeiten und andere Bulbärsymptome treten wie bei Typ I auf, der Tod tritt häufig durch respiratorische Komplikationen und eine zunehmende respiratorische Insuffizienz ein. Die Lebenserwartung konnte durch den Einsatz der non-invasiven Beatmungsmethoden verlängert werden.

- **SMA Typ III (Kugelberg-Welander-Erkrankung):** Alle Wesentlichen motorischen Meilensteine inklusive des freien Laufens werden primär erreicht. Einige Patienten werden im späten Kindesalter rollstuhlpflichtig, 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). Im Verlauf tritt ebenfalls eine zunehmende Skoliose neben der progressiven Schwäche auf. Die Lebenserwartung ist insbesondere bei später Manifestation nur unwesentlich eingeschränkt.

### Diagnostik im Wandel der Zeit

Die wesentlichen Leitsymptome der Erkrankung mit einer zunehmenden proximalen Muskelschwäche und Muskelatrophie bei vollständig intakter Kognition und Sprache wurden bereits genannt. Der früher oft einsetzende diagnostische Algorithmus, der mangels direkter therapeutischer Konsequenz oft von Abwarten und physiotherapeutischer Förderung bis hin zu basisdiagnostischen Maßnahmen reichte, sollte sich angesichts der seit Juli 2017 bestehenden Möglichkeit einer Therapie der spinalen Muskelatrophie nach Ansicht der Autoren zwingend verändern. Eine frühzeitige und gezielte molekulargenetische Diagnostik auf das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie eröffnet den Weg zu einer zeitnahen Therapie, deren Erfolg vom Zeitpunkt des Beginns der Behandlung abhängt. Eine Suchdiagnostik auf das Vorliegen einer homozygoten Deletion im SMN-1-Gen mittels MLPA-Technik (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) führt in 95 % der Fälle zur korrekten Diagnose der SMA, sehr selten ist eine weiterführende Dia-

gnostik mit vollständiger Sequenzierung des SMN-1-Gens notwendig. Die Untersuchung belastet das kinder- bzw. hausärztliche Budget nicht und ist nicht sehr zeitaufwändig (Analysedauer in einzelnen humangenetischen Labors ca. 7 Tage). Sollte auf diesem Weg das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie frühzeitig ausgeschlossen werden, können weitere diagnostische Schritte in entsprechenden Spezialambulanzen erfolgen.

### Molekulargenetik und Pathogenese der SMA

Das bereits erwähnte und bei der spinalen Muskelatrophie genetisch veränderte Survival Motor Neuron-1-Gen (SMN-1) liegt in einer instabilen Region auf Chromosom 5q13.

Im menschlichen Genom existieren jedoch mehrere Kopien des SMN-Gens: ein telomerisch gelegenes SMN-1-Gen (bei SMA fehlend oder verändert) und i.d.R. mehrere centromerisch gelegene Kopien des sog. SMN-2-Gens. Die beiden Gene unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung lediglich in 5 Nucleotidbausteinen. Von beiden Genen wird jedoch dasselbe Protein gebildet, der Austausch der Basen ruft keine Veränderung der Aminosäuresequenz hervor. Entscheidend ist vielmehr ein Cytosin zu Thymin-Basenaustausch an Stelle 6 im Exon 7 (auf mRNA-Ebene Cytosin zu Uracil; Abbildung 2). Daraus resultiert eine veränderte Bindungskaskade ribonukleärer Proteine, in der Folge wird das Exon 7 bei den meisten Spleißvorgängen fälschlicherweise herausgeschnitten (SMA als „Spleißkrankheit“). Vom SMN2-Gen werden nur ungefähr 10 % Protein gebildet, welches das Exon 7 enthält (sog. Volllängenprotein). Völlig ohne SMN-Protein sind Säugetiere nicht lebensfähig. Warum Motoneurone auf einen Mangel besonders empfindlich reagieren ist bisher nicht vollständig geklärt.

### Therapie der SMA in Gegenwart und Zukunft

Bis Ende des Jahres 2016 bestanden die wesentlichen Säulen der Therapie von Patienten mit spina-

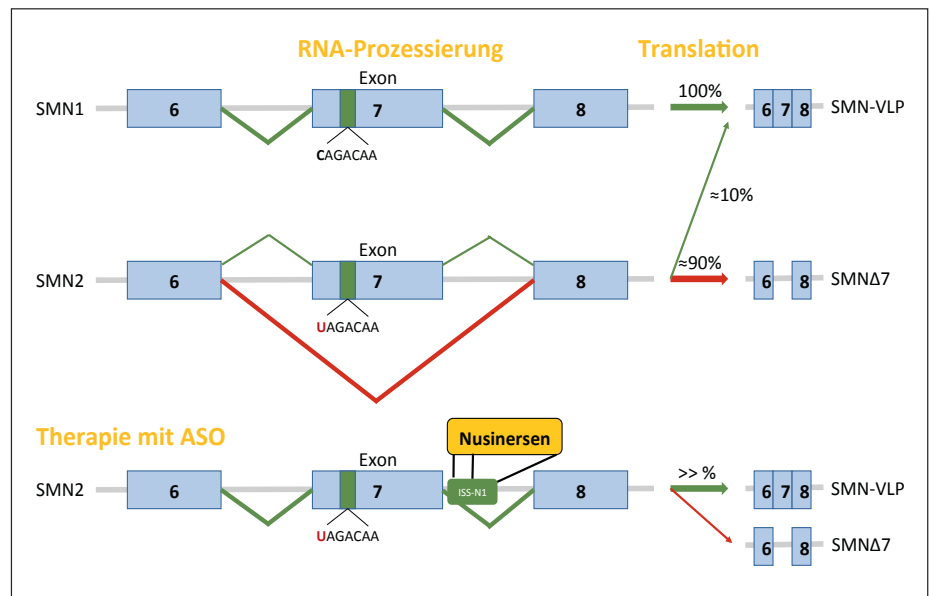
ler Muskelatrophie in der Einleitung supportiver bzw. palliativmedizinischer Maßnahmen. Im Rahmen allgemeingültiger "standards of care" fokussiert sich die Betreuung der Patienten auf eine Optimierung der Ernährungssituation, der Respiration bis hin zur Atemunterstützung mittels non-invasiver Beatmungsmethoden, der Rehabilitation und physiotherapeutischen Begleitung und der orthopädischen Hilfs- und Rehamittelversorgung und ggf. operativen Skoliosekorrektur und Kontrakturlösung. Auch in Zukunft stellt die supportive Therapie einen wesentlich wichtigen Faktor in der interprofessionellen Versorgung der Patienten mit spinaler Muskelatrophie dar. Darüber hinaus ergeben sich aus den dargestellten pathogenetischen Grundlagen der SMA folgende wesentliche Therapieprinzipien für eine medikamentöse Therapie der SMA in Gegenwart und Zukunft.

## 1) SMN-abhängige Therapiemodelle:

**a) SMN2-Modifikation auf RNA-Ebene:** Wesentliches Ziel der Modifikation der RNA-Prozessierung nach Transkription der SMN-DNA im Zellkern ist eine Steigerung der Menge an SMN-Volllängenprotein durch Beeinflussung des Splicingvorgangs (sog. Splicing modifier).

In Europa wurde mit dem Wirkstoff Nusinersen von der Firma Biogen (Handelsname Spinraza®) das erste Antisense-Oligonucleotid (ASO) im Juni 2017 zur Therapie der spinalen Muskelatrophie für alle Subtypen und Altersstufen zugelassen. Nusinersen bindet an einen das kritische Exon 7 flankierenden Intronsichen Splicing Silencer (ISS-N1). Dies führt zu einer veränderten Bindungskaskade ribonukleärer Proteine, was wiederum verhindert, dass Exon 7 im Rahmen des SMN2-splicing-Vorgangs herausgeschnitten wird. Dadurch nimmt die Menge an funktionsfähigem SMN-Volllängenprotein zu (siehe Abbildung 2). Die Zulassung von Nusinersen erfolgte auf der Basis von zwei zulassungsrelevanten Studien (sog. CHE-RISH 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. Beide plazebokontrollierten Studien wurden daher im Verlauf abgebrochen und alle Patienten erhielten das Verum Nusinersen. Langzeitdaten sind bisher nicht vorhanden, relevante Nebenwirkungen traten bis dato jedoch nicht auf.

Das Präparat wird intrathekal appliziert. Im Rahmen einer initialen Aufsättigungsphase müssen vier lumbale Liquorapplikationen im Abstand von 60 Tagen erfolgen, anschlie-



Alternatives Splicing des SMN2-Gens. Durch Verlust von Exon 7 im Rahmen der RNA-Prozessierung kommt es überwiegend zur Bildung eines instabilen SMNΔ7-Proteins, das rasch abgebaut wird. Die Therapie mit Antisense-Oligonucleotiden (ASO, hier Nusinersen) verhindert den Exon-7-Verlust durch Bindung am Intronsichen Splicing Silencer N1 (ISS-N1) (Erläuterung siehe Text). Abkürzung: SMN-VLP SMN-Volllängenprotein

Bend erfolgt eine Erhaltungstherapie alle 120 Tage.

**b) Gensatztherapie:** Der Ersatz des im Rahmen der SMA genetisch veränderten und damit funktionslosen SMN1-Gens stellt prinzipiell einen sehr interessanten und kausalen Therapieansatz dar. Mittels eines Adenovirus-assoziierten Virus-Vektors (Viruskapsid, sog. AAV9-Vektor) versucht man ein Stück komplementäre DNA, die für das SMN-Protein kodiert, durch eine einmalige intravenöse Infusion über die Blut-Hirn-Schranke in die motorische Vorderhornzelle einzuschleusen. Eine erste klinische Phase-I/II-Studie zeigte bei 15 Patienten ein verlängertes Überleben, das Erreichen zusätzlicher motorischer Meilensteine der Entwicklung und eine bessere motorische Funktion im Vergleich zu einer historischen Kohorte. Die weitere klinische Entwicklung bis hin zu einer möglichen Zulassung durch die amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden bleibt mit Spannung abzuwarten.

## 2) SMN-unabhängige Pharmakotherapie:

Das SMN-Protein ist an zahlreichen Schlüsselprozessen im Metabolismus der motorischen Vorderhornzelle und in allen anderen somatischen Zellen beteiligt. Der komplexe neurodegenerative Prozess im Rahmen der spinalen Muskelatrophie eröffnet daher eine Vielzahl an möglichen therapeutischen Ansatzpunkten, um den Krankheitsverlauf medikamentös zu verlangsamen bzw. Sekundärkomplikationen zu vermeiden. In der klinischen Entwicklung befinden sich derzeit sog. neuroprotektive Substanzen (z.B. Olesoxime),

Neurotransmissions-Verstärker und die sog. Myoaktivatoren oder Aktinstabilisatoren. Ihre klinische Relevanz in den nächsten Jahren bleibt abzuwarten.

## Ausblick in die Zukunft

Durch die Zulassung des ersten Antisense-Oligonucleotids Nusinersen zur Therapie der spinalen Muskelatrophie konnte im letzten Jahr ein erheblicher medizinischer Fortschritt zum Wohl der Patienten mit SMA erzielt werden. Weitere Substanzen befinden sich in der klinischen Entwicklung. Die Therapie der spinalen Muskelatrophie wird sich demnach auch in den nächsten Jahren weiter verändern und u.U. immer mehr individualisieren, eine Kombination mehrerer der genannten Substanzen scheint denkbar und wahrscheinlich.

Der Zeitpunkt, wann die Therapie mit Nusinersen gestartet wird, spielt eine wesentliche Rolle für das Ansprechen, den Erhalt und Zugewinn motorischer Funktionen. Eine noch nicht abgeschlossene Studie mit 15 präsymptomatisch, d.h. früh postnatal vor Einsetzen der Neurodegeneration mit Nusinersen behandelten SMA-Patienten, scheint eine annähernd normale motorische Entwicklung der Kinder zu ermöglichen. Dies wirft unmittelbar die Frage nach der Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen Screenings für die SMA in Deutschland auf. Die Zukunft könnte daher aus einer in den ersten Tagen nach Geburt begonnenen multimodalen Therapie der SMA nach Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenen Screenings bestehen.

Literatur beim Verfasser