

Monatsschr Kinderheilkd 2020 · 168:938–941
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-00944-6>
 Online publiziert: 5. Juni 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

Redaktion

A. Borkhardt, Düsseldorf
 S. Wirth, Wuppertal



**Janbernd Kirschner^{1,2} · Günther Bernert^{2,3} · Maja v. der Hagen^{2,4} · Andreas Hahn^{2,5} ·
 Jessika Johannsen^{2,6} · Andrea Klein^{2,7,8} · Wolfgang Müller-Felber^{2,9} ·
 Andreas Ziegler^{2,10} · Ulrike Schara^{2,11}**

¹ Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ² Gesellschaft für Neuropädiatrie, Essen, Deutschland; ³ Sozialmedizinisches Zentrum Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien, Österreich; ⁴ Abteilung Neuropädiatrie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ⁵ Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Zentrum Kinderheilkunde, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland; ⁶ Neuropädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁷ Neuropädiatrie Inselspital Bern, Universität Bern, Bern, Schweiz; ⁸ Neuropädiatrie UKBB, Universität Basel, Basel, Schweiz; ⁹ Dr. v. Haunersche Kinderklinik, Universitätskinderklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; ¹⁰ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹¹ Abteilung für Neuropädiatrie, Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Zur Genterapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Hintergrund

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung durch biallelische Mutationen des *SMN1*-Gens. Mit einer Inzidenz von etwa 1:8000 [2, 6] gehörte die SMA bisher zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter. In den letzten Jahren wurden verschiedene medikamentöse Therapien zur Behandlung der SMA entwickelt. Nusinersen wurde 2017 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung der SMA zugelassen. Hierbei handelt es sich um ein Antisense-Oligonukleotid, das das Spleißen des *SMN2*-Gens beeinflusst und damit zu einer vermehrten Produktion des SMN-Proteins führt. Es wird nach einer Aufsättigungsphase in viermonatlichen Intervallen über eine Lumbalpunktion intrathekal appliziert.

Die Autoren haben diese Stellungnahme für die Gesellschaft für Neuropädiatrie verfasst.

Risdiplam ist ein „small molecule“, das sich noch in der klinischen Entwicklung befindet und ebenfalls das Spleißen von *SMN2* beeinflusst [5].

Die Genterapie ist ein weiterer Ansatz zur Behandlung der SMA. Bei Onasemnogene Apeparvovec (früher AVXS-101, Zolgensma® [AveXis EU Limited, Dublin, Irland]) handelt es sich um eine auf einem AAV9-Vektor basierende Genterapie, bei der durch eine einmalige intravenöse Infusion das funktionale *SMN1*-Gen in die Zielzellen eingebracht wird. In den USA wurde Zolgensma von der FDA im Mai 2019 zur Behandlung von Patienten mit SMA bis zum Alter von zwei Jahren zugelassen. Klinische Studien liegen allerdings nur zur Behandlung von Säuglingen bis zum Alter von sechs Monaten vor [3]. Für ältere Kinder wird auch die intrathekale Applikation von Onasemnogene Apeparvovec im Rahmen einer US-amerikanischen Studie geprüft, weil hierbei eine geringere Dosierung erforderlich ist und der Gen-

vektor durch Umgehung der Blut-Hirn-Schranke möglicherweise die Motoneurone besser erreicht. Die Rekrutierung für diese Studie wurde im Oktober 2019 durch die FDA gestoppt, weil in präklinischen Studien bei Affen eine Entzündung der dorsalen Nervenwurzeln auftrat.

Alle bisher verfügbaren Daten zur medikamentösen Therapie der SMA zeigen übereinstimmend, dass der therapeutische Nutzen vor allem vom Krankheitsstadium und vom Lebensalter bei Therapiebeginn abhängt. Besonders vielversprechend ist ein Therapiebeginn in der präsymptomatischen Phase. Deshalb wird seit 2018 in Deutschland ein Pilotprojekt zum Neugeborenen-Screening für SMA durchgeführt [6]. Die Aufnahme der SMA in die allgemeinen Screeningempfehlungen wird aktuell vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) evaluiert. Direkt vergleichende Studien zwischen den verschiedenen Therapieansätzen liegen nicht vor.

Vor kurzem hat die EMA Zolgensma für die Behandlung von folgenden Patientengruppen zugelassen [1]:

- Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA Typ 1,
- Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens.

Die Zulassung weist zwar auf fehlende Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patient*innen hin, enthält aber – anders als in den USA – keine konkrete Grenze in Bezug auf das Alter oder Körpergewicht. Sie umfasst somit theoretisch auch die älteren Kinder und Erwachsenen mit SMA und bis zu drei *SMN2*-Kopien.

Stellungnahme

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie begrüßt es ausdrücklich, dass die Gensersatztherapie mit Zolgensma® zur Behandlung der SMA jetzt auch in Europa zur Verfügung steht. Die breite Zulassung in Kombination mit der sehr begrenzten Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie ist aber auch mit erheblichen Herausforderungen für die betroffenen Patient*innen, deren Familien und die behandelnden Zentren verbunden. Aufseiten der Betroffenen ist die Möglichkeit einer einmaligen intravenösen Therapie verständlicherweise mit großen Hoffnungen verbunden.

Demgegenüber liegen klinische Studien nur für die Behandlung von Säuglingen bis zum Alter von sechs Monaten vor, von denen bisher nur eine in einem Journal mit Peer-Review veröffentlicht wurde. Nach Zulassung von Zolgensma® in den USA wurden in den letzten zwölf Monaten weitere Erfahrungen bei Patient*innen bis zum Alter von zwei Jahren und einem Gewicht von maximal 13,5 kg gesammelt. Systematische Analysen oder Veröffentlichungen liegen hierzu bisher nicht vor.

Die Dosierung der Gensersatztherapie mit Zolgensma® erfolgt körpergewichtsbasiert, d. h., je schwerer das Kind bei der Therapie ist, desto höher ist die Do-

sis und damit die Anzahl der zu applizierenden AAV-Vektorgenome. Möglich ist, dass die Rate immunologischer Nebenwirkungen (z. B. Hepato- oder Kardiotoxizität) insbesondere bei systemischer Applikation von der verabreichten Gesamtdosis abhängt. In Anbetracht der Tatsache, dass für Patient*innen mit einem Körpergewicht bis 13,5 kg begrenzte und über 13,5 kg gar keine klinischen Erfahrungen vorliegen, führt das aktuell empfohlene Zulassungslabel zu erheblichen Sicherheitsbedenken in der Fachgesellschaft.

Auch in Bezug auf die Wirksamkeit ist unklar, ob diese bei älteren Patient*innen mit den bisher in klinischen Studien beobachteten Effekten bei Säuglingen vergleichbar ist. Es ist denkbar, dass bei älteren Patient*innen eine intrathekale Applikation der Gensersatztherapie effektiver und im Vergleich zur systemischen Gabe mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. Nach bereits erfolgter intravenöser Therapie ist nach bisherigem Kenntnisstand die spätere intrathekale Applikation aufgrund einer Immunisierung nicht mehr möglich.

Aufgrund der aktuellen Datenlage sehen die Verfasser einen möglichen unkritischen Einsatz der Therapie mit Sorge. Es ist davon auszugehen, dass die Therapie nicht für alle von der Zulassung erfassten Patient*innen sinnvoll ist, sondern bei jedem einzelnen Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfordert. Dabei müssen neben Alter, Körpergewicht und Krankheitsstadium auch die verfügbaren medikamentösen Therapiealternativen berücksichtigt werden.

Angesichts der oben angeführten Sicherheitsaspekte und der immensen Kosten der innovativen Therapien ist eine qualitativ hochwertige Vor- und Nachsorge der Patienten in spezialisierten Zentren mit fach- beziehungsweise behandlungsspezifischer Expertise unabdingbar. Eine Expertengruppe hat hierzu bereits einen Vorschlag mit entsprechenden Qualitätskriterien erarbeitet [7]. Für die Behandlungszentren entsteht ein erheblicher Mehraufwand, der bei der Erarbeitung neuer Vergütungsmodelle entsprechend berücksichtigt werden muss. Eine Therapie, ohne dass die fachgerechte Überwachung auch finanziell

sichergestellt ist, ist sowohl aus ökonomischen Erwägungen als auch im Sinne der Patientensicherheit nicht vertretbar.

Die Therapie mit Zolgensma® sollte ausschließlich durch einen Neuropädiater*in an Zentren mit entsprechender Erfahrung in Bezug auf die Altersgruppe, das Erkrankungsspektrum und die therapeutischen Optionen zur Behandlung der SMA erfolgen. Des Weiteren erscheint es zwingend geboten, die Erfahrungen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Zolgensma systematisch zu sammeln, damit für zukünftige Entscheidungen eine bessere Evidenzbasis zur Verfügung steht. Hierzu stehen mit SMART-CARE (www.smartcare.de) für Deutschland und Österreich [4] sowie Swiss-Reg-NMD (www.swiss-reg-nmd.ch) für die Schweiz bereits entsprechende Register zur Verfügung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrike Schara

Abteilung für Neuropädiatrie, Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland
Ulrike.Schara@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Kirschner hat Honorare für Beratertätigkeit und klinische Forschungsprojekte von AveXis, Biogen, Roche und Scholar Rock erhalten. G. Bernert: Beratertätigkeit für PTC Therapeutics (PTC), Advisory Boards und bezahlte Vorträge für PTC, Biogen, AveXis, Sarepta Therapeutics (Sarepta) und Roche. M. v. der Hagen erhielt Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit sowie Erstattung von Fortbildungs-, Reise- und Übernachtungskosten von Biogen, AveXis, Sarepta und PTC. A. Hahn hat Honorare für Vorträge auf Symposien und Teilnahme an Advisory Boards von den Firmen Biogen, AveXis und Roche erhalten. J. Johannsen erhielt Honorare für Beratertätigkeiten im Rahmen von Advisory Boards für PTC, AveXis, Biogen und Sarepta sowie Honorare für Vortragsleistungen von PTC. A. Klein hat Advisory Board-Tätigkeiten für Roche, AveXis, Biogen, PTC, Sarepta und Santhera sowie Rednertätigkeiten für Roche, Biogen, Sarepta und Santhera durchgeführt. W. Müller-Felber: Vorträge und Teilnahme an ad hoc Advisory Boards für die Firmen AveXis, Biogen, PTC, Sarepta und Roche. A. Ziegler hat an wissenschaftlichen Veranstaltungen teilgenommen, die von den Firmen Biogen und Sarepta gesponsert wurden. Er ist als Berater für Advisory Boards der Firmen PTC, AveXis, Biogen und Roche in Dienstaufgabe tätig. Zudem war er als Referent für Industriesymposien der Firmen Biogen und AveXis eingeladen ohne Honorarauszahlung auf private Kon-

ten. U. Schara erhielt Honorare für Beratertätigkeiten, Teilnahmen an Advisory Boards und wissenschaftliche Vorträge sowie für klinische Forschungsprojekte von Roche, AveXis, Biogen, PTC, Sarepta, Santhera, Sanofi, Dynacure und Alexion.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. European Medicine Agency (2020) New gene therapy to treat spinal muscular atrophy (corrected). <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-spinal-muscular-atrophy-corrected>. Zugegriffen: 19. Mai 2020
2. König K, Pechmann A, Thiele S et al (2019) Duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 14:152
3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al (2017) Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 377:1713–1722
4. Pechmann A, König K, Bernert G et al (2019) SMArtCARE—A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 14:18
5. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J (2020) Advances in treatment of spinal muscular atrophy—new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis* 7:1–13
6. Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al (2019) One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis* 6:503–515
7. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U et al (2020) Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparovect – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. Nervenarzt. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00919-8>

Transition: Jugendliche mit Diabetes Typ 1 vor besonderen Herausforderungen

Wenn in der Pubertät der Blutzucker verrücktspielt

Kinder mit Diabetes Typ 1 und ihre Familien lernen zunächst meist schnell, mit der Stoffwechselerkrankung und der damit verbundenen Therapie zu leben. Doch etwa ab einem Alter von 10 Jahren setzen die körperlichen Veränderungen der Pubertät ein: „Plötzlich werden vermehrt und ungleichmäßig Sexualhormone ausgeschüttet. Sie senken die Insulinempfindlichkeit und verursachen Blutzuckerschwankungen. Außerdem setzt der Körper verstärkt Wachstumshormone frei, die zu hohen morgendlichen Blutzuckerwerten führen können, auch bekannt als Dawn-Phänomen“, erklärt die Diabetesberaterin Andrea Witt. Dadurch kann der Langzeitblutzuckerwert HbA1c deutlich über die empfohlene Spanne von 6,5 bis 7 Prozent (48 bis 53 mmol/mol) ansteigen. Das führt bei den jungen Betroffenen zu Frust – wozu sich bei der Therapie Mühe geben, wenn die Werte sowieso „Achterbahn fahren“?

Darüber hinaus möchten viele Jugendliche ihren Alltag flexibel gestalten, ohne jedes Mal die Insulindosis beim Sport oder Essen anzupassen. „Daher passiert es schon mal öfter, dass sie nicht an die nötige Insulingabe denken“, weiß Andrea Witt. Hinzu kommt: Viele Jugendliche machen erste Erfahrungen in der Liebe, mit Alkohol oder Drogen, sie plagen sich mit Selbstzweifeln und Konflikten in Schule oder Elternhaus. Vorwürfe rund um die Diabestherapie fördern in dieser Situation zusätzlich die Ausschüttung von Stresshormonen, was wiederum den Blutzuckerspiegel weiter in die Höhe treibt. In dieser Phase ist deshalb eine regelmäßige Betreuung und Beratung besonders wichtig, betont Andrea Witt: „Jugendliche mit Diabetes Typ 1 benötigen umfassende Aufklärung über ihre Erkrankung, zum Beispiel zur Gefahr einer Unterzuckerung bei Alkoholkonsum oder beim Sex.“

Der nächste bedeutende Lebensabschnitt ist die Transition, der Übergang vom Kinderdiabetologen in eine Schwerpunktpraxis für Erwachsene. Auch diese Veränderung kann herausfordernd sein, sei es die Suche

nach einem passenden Arzt, die nun generell höhere Eigenverantwortung oder die im Vergleich zum Kinderdiabetologen weniger engmaschige Betreuung und Fürsorge. So mancher junger Erwachsene geht daher mitunter jahrelang gar nicht mehr zum Diabetologen. Die Konsequenz können in späteren Jahren auftretende Folgeerkrankungen und Komplikationen sein.

Tipps für Jugendliche, Eltern und Betreuer, Stress in der Pubertät zu vermeiden und die Diabetes-Therapie nicht zu vernachlässigen, gibt die diabetesDE-Sorgentelefon-Expertin einmal monatlich jeweils donnerstags von 18 bis 20 Uhr. Die aktuellen Termine finden Interessierte im Internet unter: <https://www.diabetesde.org/sorgentelefon-eltern-kindern-diabetes-typ-1>

Quelle: www.diabetesde.org

Hier steht eine Anzeige.

