

Seltene chronische und lebenslimitierende Erkrankungen im Kindesalter

Chancen und Herausforderungen

A. Heinen^{1,4}, J. Hammermann^{1,5}, M. Smitka²,
M. A. Lee-Kirsch^{1,4}, P. Mirtschink³, C. Schütz^{1,4,6},
R. Berner^{1,4}, M. von der Hagen²

Schlüsselwörter

Seltene Erkrankungen – ATMP (Advanced Therapeutic Medicinal Product) / individualisierte Therapien in der Pädiatrie – Gentherapien – Neugeborenen-Screening

Einleitung

Als selten gilt innerhalb der Europäischen Union (EU) eine Krankheit, wenn sie weniger als fünf pro 10.000 EU-Einwohner betrifft. Nach Schätzungen der europäischen Arzneimittel-Agentur

(EMA) sind 5.000 bis 8.000 aller bekannten Krankheiten als selten anzusehen, oftmals sind Kinder betroffen. Haendel et al. [1] gehen davon aus, dass schätzungsweise zehn Prozent der Bevölkerung eine seltene Erkrankung haben. Jeder Arzt betreut im Laufe der beruflichen Tätigkeit Patienten mit einer seltenen Erkrankung; besonders Allgemeinmediziner und Pädiater sind als Ergänzung zu den Spezialambulanzen unerlässlich in der Versorgung seltener, komplexer chronischer Erkrankungen [2].

Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Krankheiten eingesetzt werden, sind in der Regel „Orphan Medicinal Products“ (OMP) beziehungsweise „Orphan drugs“. Da 80 Prozent der seltenen Krankheiten genetisch bedingt sind, spielen in der Gruppe der OMP die „Advanced Therapeutic Medicinal Products“ (ATMPs) eine bedeutende Rolle und haben inzwischen die Routineversorgung in der Pädiatrie erreicht. ATMPs umfassen Gentherapeutika, die auf der dauerhaften Veränderung des Genoms basieren, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch behandelte Gewebeprodukte. ATMPs verändern die Therapielandschaft grundlegend, da sie das Potenzial haben, gegebenenfalls bereits nach einmaliger Gabe den Krankheitsverlauf der Patienten signifikant und nachhaltig zu verbessern. Mehr als 300 Gentherapierprodukte befinden sich zur Zeit in der klinischen Prüfung, in Europa sind aktuell acht Gentherapien zugelassen [3]. Durch den zunehmenden Einsatz von ATMPs entstehen neue Herausforderungen an das Gesundheitssystem.

Eine frühe, prä-symptomatische Diagnosestellung wird essenziell für den Therapieerfolg, parallel stellen die spezialisierte, interdisziplinäre Langzeitbetreuung dieser Patienten und die hohen Arzneimittel-Kosten eine Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

In der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Dresden werden Gentherapeutika und genmodifizierende Therapien bei der Behandlung seltener, genetischer Erkrankungen eingesetzt. Dieser Beitrag soll auf Grundlage der bisher gewonnenen Erfahrungen die Chancen und Herausforderungen der Behandlung mit ATMPs beleuchten.

Chancen und Herausforderungen zielgerichteter Therapien am Beispiel seltener chronischer, lebenslimitierender Erkrankungen im Kindesalter

In der pädiatrischen Immunologie

In der aktuellen Klassifikation der internationalen Vereinigung Immunologischer Gesellschaften sind über 400 angeborene Immundefekte aufgeführt [4]. Der folgende Abschnitt beschränkt sich auf zwei angeborene Immunschwächen:

- 1) den schweren kombinierten Immundefekt oder SCID durch ADA1-Defizienz und
- 2) das aktivierte PI3-Kinase- δ Syndrom (APDS).

Kinder mit ADA-SCID werden meist, aber nicht immer im Neugeborenen-Screening für SCID detektiert (Infobox 1). Da eine klassische ADA-Defizienz mit schweren lebensbedrohlichen

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

² Abteilung Neuropädiatrie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

³ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

⁴ UniversitätsCentrum für Seltene Erkrankungen (USE), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

⁵ Universitäts MukoviszidoseCentrum (UMC), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

⁶ UniversitätsCentrum Chronische Immundefizienzen (U-CID)

SCHWERER KOMBINIERTER IMMUNDEFEKT (SCID) AUFGRUND VON ADA-DEFIZIENZ

Dieser schwerste Immundefekt wird in bis zu einem Drittel der Fälle durch einen Mangel an Adenosindeaminase infolge von Mutationen im ADA-Gen (OMIM#102700) verursacht [5]. Aufgrund eines gestörten Purinstoffwechsels kommt es zu einer Reife- oder Funktionsstörung von Immunzellen. Ohne Therapie versterben Betroffene mit klassischer ADA-Defizienz im Kleinkindesalter. Jedoch gibt es auch mildere Krankheitsverläufe bei Kindern oder sogar Jugendlichen. Vor Einführung des Neugeborenen-Screenings für SCID im Sommer 2019 wurden Säuglinge mit ADA-SCID erst durch Manifestation lebensbedrohlicher Infektionen erkannt. Es stehen drei Behandlungsmethoden zur Verfügung: 1. Enzymersatztherapie, 2. Stammzell-Transplantation und 3. Gentherapie.

Infobox 1

AKTIVIERTES PI3-KINASE- δ SYNDROM (APDS)

Das APDS (OMIM#615513) oder PASLI (p110 delta aktivierende mutationsbedingte T-zelluläre Seneszenz, Lymphadenopathie und Immundefizienz) wurde erst 2013 genetisch aufgeklärt [9]. Der klinische Phänotyp ist variabel und durch Mutationen in einem der zwei Gene – PIK3CD beziehungsweise PIK3R1 – verursacht. Etwa die Hälfte der Patienten haben chronisch rezidivierende Atemwegsinfekte bei Hypogammaglobulinämie, über 70 Prozent haben vergrößerte Lymphknoten und eine Splenomegalie, jeweils ein Drittel eine Autoimmunerkrankung. Bei einem Achtel der weltweiten Kohorte trat ein Malignom auf [10]. Die kausale Genveränderung führt zur erhöhten Aktivität des PI3-Kinase- δ Signalweges: Hier setzt die zielgerichtete Therapie Leniolisib an (Abb. 1).

Infobox 2

Infektionen sowie Autoimmunphänomene einhergeht, ist trotz Prophylaxen mit lebensbedrohlichen Komplikationen zu rechnen. Daher wird den meisten Patienten zunächst eine Enzymersatztherapie mit PEG-ADA (Adagen®) als überbrückende Entgiftungsmaßnahme angeboten, während man prüft, ob ein passender Spender für eine kurative Stammzelltransplantation zur Verfügung steht. Langzeitverläufe von ADA-defizienten Patienten unter allei-

niger Enzymersatztherapie zeigen ein Überleben von circa 80 Prozent. Trotz frühzeitiger Enzymsubstitution können im Verlauf Autoimmunzytopenien, chronische Lungenerkrankungen und Malignome auftreten. Eine internationale Konsensusgruppe empfiehlt daher, die Enzymtherapie auf fünf bis acht Jahre zu begrenzen [6]. Seit dem Jahr 2000 existiert zusätzlich zur Stammzelltransplantation die Möglichkeit der Gentherapie, sollte kein passender

Stammzellspender identifiziert werden. Nach der erfolgreichen Gentherapie-Studie mit einem retroviralen Vektor, publiziert 2002 [7], haben über 100 Kinder weltweit von dieser Therapie profitiert. Alle Patienten erhielten vor Transfer der genkorrigierten eigenen Stammzellen eine vorbereitende Chemotherapie. Die positiven Ergebnisse der Studie führten zur Zulassung des Gentherapeutikums Strimvelis®. Bei 10 bis 20 Prozent der Behandelten ging jedoch der gentherapeutische Effekt wieder verloren, sodass diese entweder wieder auf Enzymersatztherapie gesetzt oder konventionell mit allogenen Stammzellen transplantiert wurden. Zudem wurde 2020 bei einem Patienten 4,5 Jahren nach Gentherapie eine vermutlich Gentherapie-assoziierte T-zelluläre Leukämie diagnostiziert. Mittlerweile gibt es für Patienten mit ADA-SCID die Möglichkeit, statt Strimvelis® ein alternatives Produkt mit selbstinaktivierendem lentiviralen Vektor [8] zu verwenden, welches sehr wahrscheinlich ein besseres Sicherheitsprofil aufweist.

Erstsymptome des APDS können vom Kleinkind- bis zum Erwachsenenalter manifest werden; die Diagnose wird häufig erst spät gestellt (Infobox 2). Therapeutisch kommen je nach Symptomatik Immunglobulinsubstitution, Immunsuppressiva und im Rahmen von Studien eine gezielte Therapie mit PI3-Kinase-Inhibitoren („targeted therapy“) sowie in Einzelfällen die Stammzelltransplantation in Betracht. Eine Phase-II-Studie, welche Placebo und Leniolisib vergleicht, stellt ab dem vierten Behandlungsmonat allen Studienteilnehmern das Verum zur Verfügung. Der Ansatz bei dieser Substanz ist es, sowohl die Infektanfälligkeit (weniger Untergang von Immunzellen) als auch die Autoimmunerkrankungen und Lymphoproliferation (weniger Fehlregulierung von Immunzellen) zu verbessern.

Fallbericht 1: Junge mit APDS

- zweites Kind gesunder, nicht-konsanguiner Eltern
- seit dem Säuglingsalter Otitiden und rezidivierende obere Luftwegsinfekte
- Bronchiektasen beginnend ab 4. Lebensjahr
- Splenomegalie, Lymphadenopathie und Fatigue
- unklarer ausgedehnter papulöser Hautausschlag („lichen nitidus“)
- Hypogammaglobulinämie, gestörte T-Zellfunktion
- Immunglobulinsubstitution ab Kleinkindesalter
- Diagnosestellung über Whole-Exome Sequencing im 10. Lebensjahr
- Leniolisibtherapie seit 11. Lebensjahr: seither deutlich leistungsfähiger, Rückgang der Splenomegalie

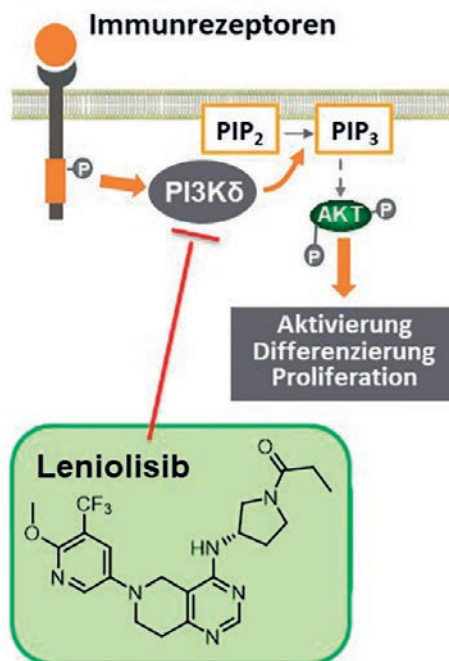


Abb. 1: Leniolisib (CDZ173): oraler Inhibitor der PI3Kδ; modifiziert nach Soldermann et al. EFMC Manchester 2016

In der pädiatrischen Pneumologie

Die Mukoviszidose ist eine genetisch bedingte Erkrankung, für die eine Betreuung in spezialisierten multidisziplinären Einrichtungen national und international nach einheitlichen Be-

MUKOVISZIDOSE (CF, ZYSTISCHE FIBROSE)

Die Mukoviszidose hat eine weltweite Inzidenz von 1:3.300. In Deutschland werden circa 170 bis 200 Neudiagnosen pro Jahr gestellt. Der zugrunde liegende Gendefekt betrifft das CFTR-Gen (CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, OMIM #602421), welches für einen Chlorid-Kanal in der Zellmembran kodiert. Je nach Auswirkung auf die Bildung und Funktion des CFTR-Proteins werden die Mutationen in verschiedene Klassen eingeteilt. Die häufigste Mutation weltweit ist die Klasse-II-Mutation F508del, welche bei 85,9 Prozent der Patienten mindestens einmal vorkommt [12]. Die Mutationsklasse hat Auswirkung auf den Schweregrad der Erkrankung. Die Folgen des CFTR-Defektes sind Hyposekretion von Chlorid und Bicarbonat und die Aktivierung epithelialer Natriumkanäle, mit Natriumeinstrom in die Zellen, was zu Volumenminderung, Hyperviskosität und vermindertem pH-Wert von Körpersekreten führt. Klinische Symptome der Mukoviszidose sind in den Atemwegen Sekretverhalt, Obstruktion, chronische Inflammation und Infektion, sowie im Verlauf Bronchiektasen-Bildung, Umbau des Lungengewebes und respiratorische Insuffizienz, exokrine Pankreasinsuffizienz, Hepatopathie und im Gastrointestinaltrakt eine gestörte Magen-Darm-Passage (Mekoniumileus) und Verdauungsstörungen. Die Lebenserwartung bei CF steigt kontinuierlich an und liegt aktuell in Deutschland im Mittel bei 53 Jahren [12].

Infobox 3

treuungsstandards gefordert ist (Infobox 3). In Deutschland wurde durch die Fachgesellschaften (Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie [GPP], Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. [DGPP]) und den Mukoviszidose e. V. ein Zertifizierungsverfahren für spezialisierte CF Zentren mit multiprofessioneller Betreuung etabliert [11].

Derzeit stehen noch keine gentherapeutischen Ansätze für die Behandlung der CF zur Verfügung. Im Jahr 2012 wurde in Deutschland mit dem Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) der erste CFTR-Modulator für Patienten mit mindestens einer Klasse-III-Mutation (Zulassung ab 4. Lebensmonat) zugelassen. Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, welcher die Öffnungswahrscheinlichkeit von CFTR-Kanälen erhöht und

somit speziell bei Funktionsstörungen des CFTR-Kanals wirksam ist. Klinisch führt dies zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, Abnahme pulmonaler Exazerbationen sowie einem besseren Gedeihen und einer Verbesserung der Lebensqualität [13]. Im Jahr 2015 wurde mit Lumacftor/Ivacaftor (Orkambi®) eine Kombination aus einem CFTR-Potentiator und einem CFTR-Korrektor für Patienten mit einer Homozygotie F508del zugelassen. CFTR-Korrektoren verbessern die Prozessierung und den Transport der CFTR-Proteine an die Zelloberfläche, wo der CFTR-Potentiator dann die Funktion des CFTR-Kanals verbessert. Die Therapie führt zu einer leichten Verbesserung der Lungenfunktion, aber vor allem zu einer Stabilisierung der pulmonalen Situation mit weniger Exazerbationen (Zulassung ab dem 2. Le-

bensjahr) [14]. Im Jahr 2018 wurden mit Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) und im Jahr 2020 mit der Tripletherapie (zwei CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor mit dem Potentiator Ivacaftor [Kaftrio® + Kalydeco®]) Kombinationstherapien für Patienten mit Homozygotie oder Compound Heterozygotie für F508del und eine weitere Mutation mit CFTR-Restfunktion im frühen Kindesalter zugelassen. Das Therapieansprechen der Tripletherapie beziehungsweise neueren Kombinationstherapien ist gegenüber den bisher zugelassenen Präparaten deutlich besser. Die Therapie mit CFTR-Modulatoren bedarf eines guten Monitorings des Therapiebeginns und -verlaufes [15] mit speziellem Augenmerk auf der Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie der Interaktion mit anderen Arzneimitteln (CYP3A-Induktoren und -Inhibitoren) (Abb. 2).

Fallbericht 2: Kind mit Mukoviszidose

- zweites Kind gesunder Eltern, Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose auffällig
- in der Konfirmationsdiagnostik Chlorid im Schweiß zweimal deutlich pathologisch
- genetische Sicherung der Diagnose: Nachweis einer Compound-Heterozygotie F508del/Exon 2-3del CFTR-Gen
- klinische Symptome: exokrine Pankreasinsuffizienz, Gedeihstörung, alimentärer Kleinwuchs, häufig rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit chronisch restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörung, intermittierende Infektion der Lunge mit Staphylokokken, Scedosporien, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas, Achromobacter und weiterem, allergische bronchopulmonale Aspergillose im Alter von zehn Jahren
- Beginn einer Modulator-Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Verlauf über die ersten sechs Monate):

- Abfall der Chlorid-Konzentration im Schweiß in den unteren Grenzbereich
- 4 kg Gewichtszunahme
- Normalisierung aller Lungenfunktionsparameter
- keine pulmonalen Exazerbationen, kein vermehrtes Sekret mehr in den Atemwegen, kein pathologischer Keimnachweis
- Wohlbefinden, deutlich gesteigerte Aktivität und Leistungsfähigkeit im Alltag und beim Sport, deutlich verbesserte Lebensqualität

In der Neuropädiatrie

In der Kinderneurologie sind Gensatz (gene replacement therapy; GRT)- und genmodifizierende Therapien, zum Beispiel für die Gruppe der neuromuskulären Erkrankungen wie der X-chromosomalen myotubulären Myopathie (MTM) und der Muskeldystrophie Duchenne (DMD), für metabolische Erkrankungen wie die Mukopolysaccharidose Typ III und weitere seltene Erkrankungen zugelassen oder befinden sich in Phase-II beziehungsweise III-Studien. Der folgende Abschnitt beschränkt sich auf die Behandlung einer der häufigsten neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter, der spinalen Muskelatrophie. Für die Spinale Muskelatrophie (SMA)

(Infobox 4) stehen seit 2017 mit dem Splicing-Modifier Nusinersen [17], seit 2019 mit der Gensatztherapie (Gene replacement therapy, GRT) mit Onasemnogene abeparvovec [18] und seit April 2021 mit dem oralen Splicing-Modifier Risdiplam [19] in Deutschland erstmals kausale Therapien für die SMA zur Verfügung.

Im Mai 2020 wurde in der Europäischen Union (USA Mai 2019) die GRT mit Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®) der Firma Avexis/Novartis zugelassen [18]. In der Phase-I/II-Studie waren mit 20 Lebensmonaten alle 15 behandelten Kinder mit SMA1 noch am Leben. In der historischen Kohorte liegt das Überleben nur bei acht Prozent. Zudem konnten elf Kinder zum Abschluss der Studie ohne Hilfe für kurze Zeit sitzen und zwei sogar laufen [20]. Der Wirkmechanismus der GRT Zolgensma® beruht auf der intravenösen Applikation eines Virusvektors (Adeno-Assoziierter Virus Typ 9; AAV9), der eine selbst-komplementäre doppelsträngige DNA-Vorlage des SMN-1-Gens enthält. Diese wird als Episom und funktionstüchtige Kopie des SMN1-Gens extrachromosomal im Zellkern abgelegt (Abb. 3). Der Virusvektor kann die Bluthirnschranke überwinden und eine SMN1-Expression insbesondere in den motorischen Vor-

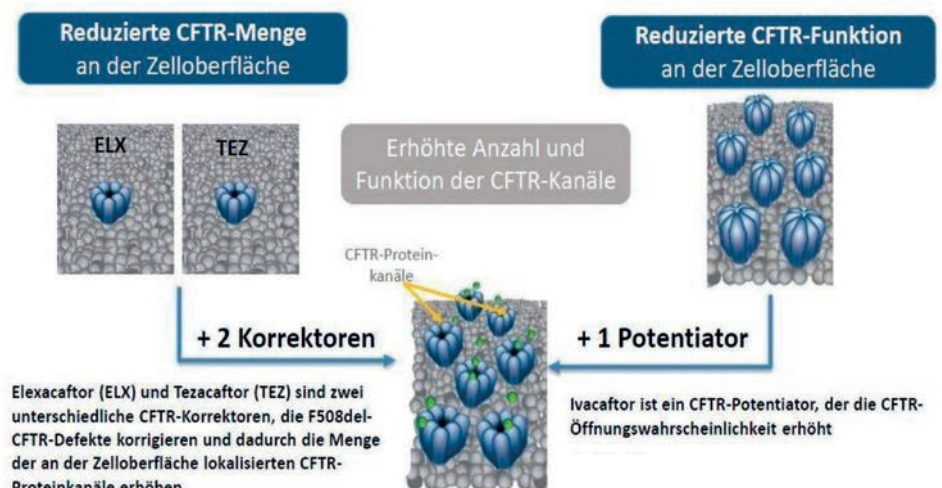


Abb. 2: Wirkmechanismus CFTR-Modulatoren (Copyright und mit freundlicher Genehmigung von Vertex)

derhornzellen sicherstellen [20]. Die Adeno-assoziierten Viren sind von Natur aus hepato- und splenotrop [21]. Da ein großer Teil der intravenös applizierten Viren in Hepatozyten aufgenommen wird, kommt es zu einer Entzündung der Leber mit entsprechender Erhöhung der Transaminasen. Eine längere Behandlung mit Kortikoiden über 80 bis 100 Tage ist oft notwendig. In Folge der Langzeitsteroidbehandlung entwickelten die Kinder zum Teil eine früh-infantile sekundäre Hypertonie und einen Hypocortisolismus.

Der Aufwand für die einmalige intravenöse Infusion der GRT klingt einfach, die Vorbereitungen dafür und die multiprofessionelle Nachsorge bis 15 Jahre nach der Applikation [22] sind dagegen umso aufwändiger. In den ersten drei (bis sechs) Monaten folgen wöchentliche bis 14-tägige Visiten und Blutabnahmen zur Kontrolle möglicher Nebenwirkungen. International wurden schwerwiegende Nebenwirkungen wie akutes Leberversagen [23], schwere thrombotische Mikroangiopathien [24] und einzelne Todesfälle nach GRT mit Zolgensma dokumentiert. Drei der Todesfälle wurden als nicht in Zusammenhang mit der GRT stehend eingeordnet (EMA Assessment Report). Bei weiteren Ereignissen stehen die Stellungnahmen noch aus. Aufgrund der noch geringen Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit und der sehr individuellen Verläufe der Kinder ist die Betreuung durch ein interdisziplinäres und multiprofessionelles Team in der langjährigen Nachsorge notwendig.

Fallbericht 3: Mädchen mit SMA II

- Kind gesunder, nicht-konsanguiner Eltern, unauffällige Perinatalanamnese
- im Säuglingsalter rezidivierende Bronchitiden
- ab dem Alter von sieben bis acht Monaten: muskuläre Hypotonie, Verlust erworbener motorischer

SPINALE MUSKELATROPHIE (SMA)

Die spinale Muskelatrophie, SMA (Chromosom 5q13.2) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung in Folge von Mutationen des SMN1-Gens (OMIM*600354) und mit einer Inzidenz von 1:7.500 bis 10.000 Lebendgeburten die häufigste genetische Ursache für Säuglingssterblichkeit [16]. Der resultierende Mangel an SMN- (Survival Motor Neuron) Protein führt durch die Degeneration der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark und Hirnstamm zu einer progredienten Muskelschwäche, -atrophie und schlaffen Paresen. Historisch werden fünf Schweregrade der SMA (Typ 0 bis Typ 4) entsprechend dem Manifestationsalter und erreichten motorischen Meilensteinen beschrieben. Die SMA Typ 0 beschreibt die schwerste, kongenitale Manifestation mit Ateminsuffizienz. Die Kinder mit der häufigsten Form, einer SMA Typ 1 erreichen den Meilenstein des freien Sitzens nicht und versterben mehrheitlich in den ersten beiden Lebensjahren in Folge der respiratorischen Insuffizienz. Kinder mit einer SMA Typ 2 kommen zum freien Sitzen aber nicht zum Stehen und Kinder mit einer SMA Typ III erlangen die Gehfähigkeit.

Infobox 4

Fähigkeiten (unter anderem kein Drehen mehr), Verzögerung der motorischen Entwicklung (unter anderem kein freier Sitz)

- im Alter von elf Monaten bei hypotonem Säugling („floppy infant“) Diagnose einer SMA II
- im Alter von zwölf Monaten: komplikationslose Infusion GRT, kurzfristig Fieber und Erbrechen, fünffacher Anstieg Transaminasen Tag 4 nach GRT
- Kortikoidgabe über zwei Monate in langsamer Reduktion

Motorische Testung sechs Monate nach GRT: Anstieg der (motorischen) Werte um 20 Prozent und freier Sitz, kein Aufsetzen

Chancen und Grenzen des Neugeborenen-Screenings vor dem Hintergrund neuer Therapien seltener Erkrankungen

Das Neugeborenen- (NG-) Screening zur Früherkennung angeborener Stoffwechseldefekte, endokriner und neuro-

muskulärer Erkrankungen, von Blut- und Immundefekten sowie der Mukoviszidose, ist eine hochwirksame Maßnahme zur Früherkennung und -behandlung seltener Erkrankungen und wird kontinuierlich erweitert und optimiert. Das Ziel dieser bevölkerungsweiten Reihenuntersuchung ist die möglichst vollständige Identifizierung aller betroffener Kinder und Überführung in qualitätsgesicherte Therapieprogramme, möglichst ohne dass dabei Familien gesunder Kinder durch einen falsch-positiven Befund beunruhigt werden. Daraus ergeben sich hohe Anforderungen an die Prozessqualität im analytischen sowie prä- und postanalytischen Screeningablauf sowie eine genaue Definition der Verantwortlichkeiten aller Beteiligten (Einsender, Screeninglabore, Spezialisten zur Ergebniskonfirmation und Weiterbetreuung). Seit 2016 traten immer wieder Änderungen/Ergänzungen der Kinder-Richtlinie in Kraft, infolge derer nicht nur das bundesweite Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose einge-

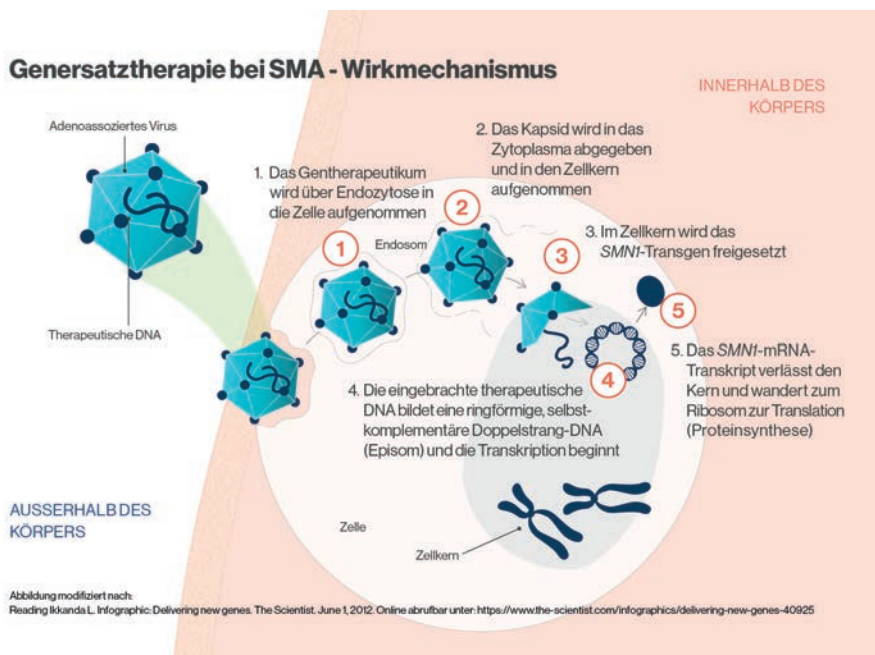


Abb. 3: Wirkmechanismus Generersatztherapie

Referenz: Abbildung modifiziert nach Reading Ikkanda L. Infographic: Delivering new genes. The Scientist. June 1, 2012. Online abrufbar unter: <https://www.the-scientist.com/infographics/delivering-new-genes-40925> (Copyright und mit freundlicher Genehmigung von Novartis)

1. Gentherapie wird über Endozytose in die Zelle aufgenommen.
2. Das Kapsid wird in das Zytoplasma abgegeben und in den Zellkern aufgenommen.
3. Im Zellkern wird das SMN1-Transgen freigesetzt.
4. Die eingebrachte DNA bildet eine ringförmige, selbstkomplementäre Doppelstrang-DNA (Episom) und die Transkription beginnt.
5. Das SMN1-mRNA-Transkript verlässt den Kern und wandert zum Ribosom zur Translation (Proteinsynthese).

führt wurde (in Dresden bereits 1996), sondern auch das Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) im Jahr 2019. Wie am Beispiel der SMA gezeigt, wird die Anzahl der Screeningkrankungen in Folge neuer Therapien in Deutschland stetig wachsen.

Diskussion

Arzneimittel für neuartige Therapien sind in der Routineversorgung in der Pädiatrie angekommen und stellen Behandler und Kostenträger vor ungeahnte Herausforderungen. Mit dem gegen die SMA eingesetzten Präparat Nusinersen wurde 2017 erstmals eine Therapie zugelassen, deren Packungspreis im sechsstelligen Bereich liegt, die einmalige Behandlung eines Kindes mit der GRT Onasemnogen abeparvovec kostet zwei Millionen Euro [25]. Nicht nur die explodierenden Arznei-

mittelkosten, sondern auch der hochspezialisierte Aufwand der Therapie, der Nachsorge und wenig definierten Behandlungspfade, fordern eine breite medizinische, politische und ethische Diskussion. Schnelle Zulassungsverfahren begünstigen eine zügige Verfügbarkeit der Medikamente. Sie fallen aber zu Lasten der Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfung. Darunter zählen auch Nebenwirkungen einer begleitenden Immunsuppression oder spätere Kanzerogenese [8, 26]. Die Vor- und Nachsorge der Patienten unter Therapie mit ATMPs erfordern einen erheblichen Aufwand, höchste Qualitäts- und Sicherheitsstandards und fach- beziehungsweise behandlungsspezifische Expertise. Hierfür existieren bisher keine adäquaten Versorgungs- und Vergütungsmodelle [3, 25, 26]. Die ersten Behandlungserfolge der

ATMP in der Pädiatrie sind vielversprechend. Erkrankungen, die noch vor Jahren als unheilbar galten, können nun therapiert und die Lebensqualität der Patienten teilweise dramatisch verbessert werden. Das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten wird sich auf viele weitere, seltene und aktuell schwer zu behandelnde Krankheiten ausweiten. Daher stellt das Neugeborenen-Screening ein immer wichtigeres und unverzichtbares Instrument der Früherkennung dar.

Danksagung

Wir danken dem Innovationsfondsprojekt Translate NAMSE (Förderkennzeichen: 01NVF16024) ■

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenskonflikte:

Dr. med. Jutta Hammermann erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von den Firmen Vertex, Chiesi und TEVA.

Prof. Dr. med. Catharina Schütz hielt Vorträge im Rahmen von honorierten advisory boards bei SOBI und Novartis.

Prof. Dr. med. habil. Maja von der Hagen und Dr. med. Martin Smitka erhielten Beraterhonorare und wurden von Avexis/Novartis, Biogen, Roche, PTC für Vorträge honoriert. Die übrigen Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

Korrespondierender Autor:

André Heinen

Klinik und Poliklinik für

Kinder- und Jugendmedizin

Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus

Technische Universität Dresden

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

E-Mail: andre.heinen@ukdd.de