

Therapie der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie mit Nusinersen – erste Erfahrungen

K. GIESE¹, H. WISCH¹, A. HAHN¹

¹ Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie des Zentrums Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, Feulgenstr. 10-12, D-35392 Gießen

Zusammenfassung

Im Juni 2017 wurde Nusinersen (Spinraza®) in Deutschland als erstes kausal wirksames Medikament zur intrathekalen Behandlung mittels Lumbalpunktion für die 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA) zugelassen. Wir berichten in diesem Beitrag über unsere ersten Erfahrungen bei 41 Patienten im Alter von 4 Tagen bis 33 Jahren, die über einen Zeitraum von 2-14 Monaten mit Nusinersen behandelt wurden. Auch wenn der Beobachtungszeitraum noch sehr kurz ist, konnte bei einigen Patienten eine Stabilisierung des Krankheitsbildes oder eine Verbesserung des motorischen Status dokumentiert werden. Bei sehr heterogenem Patientenkollektiv ist die potentielle Wirksamkeit aber abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes und dem Alter bei Therapiebeginn. Aufgetretene Nebenwirkungen waren vorrangig durch die erforderliche Lumbalpunktion und die Sedierung bedingt. Problematisch ist die Applikation des Medikamentes bei Patienten mit schwerer Skoliose und vorangegangener Aufrichtungsoperation der Wirbelsäule.

Schlüsselwörter

Spinale Muskelatrophie, Nusinersen, Antisense-Oligonukleotid, Behandlung

Treatment of 5q-associated Spinal Muscular Atrophy with Nusinersen – Initial experience

Abstract

Since June 2017, Nusinersen (Spinraza®) is the first drug approved to treat all types of 5q-associated spinal muscular atrophy (SMA) in Germany. Because this antisense oligonucleotide cannot pass the blood brain barrier, it has to be administered intrathecally. We report our first experiences with

this new therapy in 41 patients ranging in age from 4 days to 33 years, who were treated and followed for 2-14 months. Although the observation period is still short, we were able to document stabilization or improvement of motor function in some of our patients. The patient cohort to be treated is very heterogeneous, and the potential efficacy of Nusinersen depends on severity of disease and age at onset of therapy. Side effects occurring in our patients were mainly related to lumbar puncture and sedation. Application of Nusinersen in subjects with profound scoliosis and/or spinal fusion is yet a not well solved problem.

Keywords

Spinal muscular atrophy, Nusinersen, antisense oligonucleotide, treatment

Bibliography

Neuropaediatrie 2018; 16: 58-62, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany; ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1:10.000 [9, 12]. Sie gehört zu den häufigsten genetisch bedingten, tödlich verlaufenden Erkrankungen mit Manifestation im Säuglings- und Kleinkindalter. In über 90% der Fälle liegt eine sog. 5q-assoziierte Form vor. Anhand des Alters bei Auftreten erster Symptome und des Schweregrads der Erkrankung werden zumeist drei Verlaufsformen abgegrenzt. Hierzu gehören die SMA Typ I (Symptombeginn in den ersten Lebensmonaten, kein freies Sitzen, Tod ohne atemunterstützende Therapie zumeist in den ersten beiden Lebensjahren), die SMA Typ II (Einsetzen der Muskelschwäche im späteren Säuglingsalter, Sitzen möglich, respiratorische Probleme, Kontrakturen und Skoliose

im Verlauf) und die SMA Typ III (Symptombeginn im Kleinkind- oder Schulalter, zumindest passager Laufen möglich) [16]. Alternativ erfolgt neuerdings auch eine Einteilung in eine infantile (Symptombeginn < 6 Lebensmonate) und eine Late-Onset Form (Symptombeginn > 6 Monate) [3].

Etwa 95% der SMA-Patienten haben homozygote Deletionen (Exon 7 oder 7+8) des Survival of Motor Neuron-1 (SMN1)-Gens auf Chromosom 5q13. Dieses Gen kodiert für das Survival-Motor-Neuron (SMN)-Protein; ein 294 Aminosäuren langes Polypeptid, das für das Überleben von Motoneuronen in Rückenmark und Hirnstamm von kritischer Bedeutung ist [11]. Defekte des SMN1-Gens führen zu einer starken Abnahme der SMN-Proteinmenge und dadurch zu frühzeitiger Degeneration der Vorderhornzellen [9, 12]. In der Folge entwickeln die Patienten eine schwere progrediente Atrophie der abhängigen Skelettmuskulatur [3]. In zentromerer Richtung ist neben dem SMN1-Gen das SMN2-Gen lokalisiert. Dieses Gen unterscheidet sich in nur 5 Nukleotiden vom SMN1-Gen. Aus einer C-zu-T-Transition in Exon 7 resultiert aber ein Ablesefehler während der Transkription (Spleiß-Defekt), wodurch das Exon 7 übersprungen wird. Dies führt dazu, dass 80-90% des vom SMN2-Gen kodierten SMN-Proteins (SMN Δ 7) verkürzt, instabil und funktionsgestört ist [8, 15]. Die geringe Menge an intaktem SMN-Protein reicht nicht aus, um das Überleben der Motoneurone in ausreichender Menge zu sichern [16]. Das SMN2-Gen liegt zumeist in mehreren Kopien vor (0-8) [8]. Während biallelische Defekte des SMN1-Gens ursächlich für die Manifestation einer SMA sind, korreliert die SMN2-Kopienzahl mit dem Schweregrad der Erkrankung [13, 15].

Antisense-Oligonukleotide (ASO) sind kurzkettige, synthetische, einzelsträngige Nukleinsäuren, die über komplementäre Basenpaarung an eine Nukleinsäuresequenz binden, deren Basenabfolge dazu exakt passt. Durch die spezifische Bindung des Antisense-Oligonukleotids an die mRNA

kann die Translation eines Ziel-Proteins modifiziert werden. Nusinersen ist ein solches Antisense-Oligonukleotid und bindet an Intron 7 auf der prä-mRNA von SMN2. Es verändert dadurch das Spleißen, also das Zusammensetzen der mRNA aus den einzelnen Exonen [5]. Auf diese Weise wird die fehlerhafte Übersetzung der genetischen Information korrigiert und es kann bei der Translation mehr vollständiges, funktionsfähiges SMN-Protein synthetisiert werden [4, 14].

Die Wirksamkeit von Nusinersen wurde in zwei multizentrischen, doppelblinden und scheinkontrollierten Phase-III-Studien untersucht. In der ENDEAR-Studie an Patienten mit infantiler Form konnte gezeigt werden, dass mit Nusinersen behandelte Kinder hinsichtlich motorischer Funktion, Gesamtüberleben und beatmungsfreiem Überleben signifikant besser abschnitten als nicht behandelte [6, 7, 8]. In die CHERISH-Studie wurden Patienten mit einem Symptombeginn nach dem sechsten Lebensmonat im Alter von 3-12 Jahren eingeschlossen. Auch in dieser Studie unterschieden sich behandelte und nicht behandelte Kinder signifikant. Während es in der Gruppe der Patienten, die Nusinersen erhielten, zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen unter Behandlung kam, war dies bei den unbehandelten nicht der Fall [10, 3].

Aufgrund der Studienergebnisse wurde Nusinersen (Spinraza®) 12/2016 in den USA und 6/2017 in Europa zur intrathekalen Behandlung mittels Lumbalpunktion (LP) für alle 5q-assoziierten SMA-Formen zugelassen [5]. Für Patienten mit einem Symptombeginn in den ersten sechs Lebensmonaten war das Medikament in Deutschland im Rahmen eines Härtefallprogramms bereits seit Anfang 2017 verfügbar.

Wir berichten im Folgenden über unsere ersten Erfahrungen in der Behandlung von SMA-Patienten mit Nusinersen in einem Zeitraum von etwas mehr als 12 Monaten.

Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.2017 bis zum 28.02.2018 wurden in unserer Klinik 41 Patienten mit SMA mit Nusinersen behandelt. Bei 14 dieser Patienten wurde die Therapie im Rahmen des Härtefallprogramms begonnen. Das Alter bei Therapiebeginn betrug im Median 6 Jahre und 7 Monate. 35 Patienten waren bei Therapiebeginn jünger und 6 älter als 18 Jahre. Die jüngste Patientin war 4 Tage und der älteste Patient 33 Jahre alt. 13 Patienten wurden aufgrund des Alters bei Symptombeginn und des besten erreichten motorischen Status als SMA 1-, 22 als SMA II- und 6 als SMA III-Fälle klassifiziert. Bei 19 Patienten bestand eine Skoliose mit einem Winkel nach Cobb > 40 Grad und bei

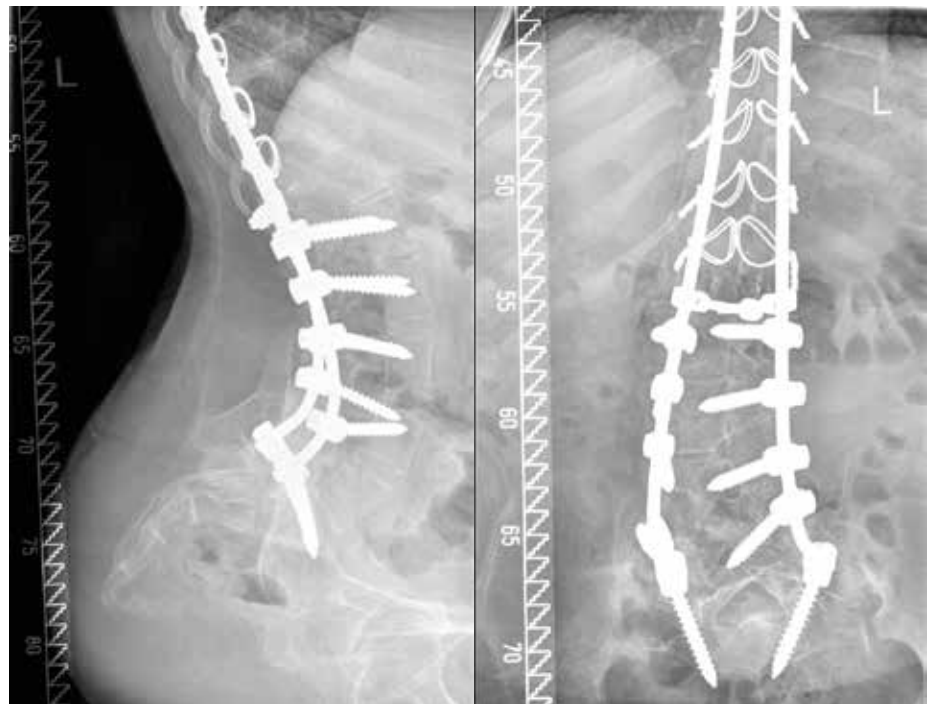


Abb. 1: Röntgenbild der Wirbelsäule seitl. (li.) und a.p. (re.) nach langstreckiger Spondylodese mit Hyperlordose und rechtskonvexer Skoliose der LWS

10 Patienten war eine Wirbelsäulen-aufrichtende Operation mit unterschiedlichen Operationstechniken erfolgt (Abb. 1). 10 Patienten waren teilweise oder vollständig beatmungspflichtig.

Bei allen Patienten erfolgte die intrathekale Medikamentengabe (4.0-5.0 ml Nusinersen) gemäß den allgemeinen Empfehlungen in der sog Aufsättigungsphase an den Tagen 0, 14, 28 und 63 unter stationären Bedingungen. Anschließend erfolgten Gaben in viermonatigen Abständen. Vor der Medikamentengabe wurde für jeden Patienten die Zusage für die Übernahme der Medikamentenkosten bei der zuständigen Krankenkasse eingeholt und bei Vorliegen der schriftlichen Einwilligung die Termine für die Medikamentengaben vergeben. Am Tag vor 1. und nach 4. Medikamentengabe sowie danach in Abständen von 4 Monaten wurde und wird der motorische Funktionsstatus ermittelt. Hierzu werden abhängig von Alter und Schweregrad der Erkrankung Verfahren eingesetzt, die auch in den initialen Zulassungsstudien angewandt oder im Rahmen des sog. SMARtCARE-Projektes eingesetzt werden. Hierzu zählen folgende Tests: Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development (CHOP-INTEND), Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE), und Revised Upper Limb Module (RULM). Bei kooperativen Kindern erfolgt zudem eine Lungenfunktionsprüfung. Bei gehfähigen Patienten wird auch noch der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) durchgeführt. Bei 35 Patienten erfolgte die LP in Analgesiedierung mit Propofol, Ketanest oder

Midazolam. Bei 8 Patienten gelang mittels konventioneller LP aufgrund starker Kyphoskoliose und/oder Spondylodese nach vorangegangener Wirbelsäulenoperation keine Medikamentengabe oder diese wurde von vornherein CT-gesteuert durchgeführt (Abb. 2). Hierdurch konnte Nusinersen bei 5 dieser 9 Patienten appliziert werden. Bei den restlichen 4 Patienten war auch CT-gesteuert keine Medikamentengabe möglich. Hier handelte es sich um 3 Patienten, die explizit nicht sediert werden wollten, und bei denen ein alternativer Zugangsweg zum Spinalraum bspw. über ein Neuroforamen ohne Sedierung aufgrund der potentiellen Schmerzhaftigkeit nicht versucht wurde. Bei einem Patienten wurde die Medikamentenapplikation aufgrund weiterer Komorbiditäten (starkes Übergewicht, Marcumarisierung bei Z.n. Bein- und Lungenvenenthrombose) zunächst zurückstellt.

Bei 12 Patienten traten Nebenwirkungen auf. 10 Patienten klagten einmal oder mehrmals über Rücken- oder Kopfschmerzen, die teilweise mehrere Tage anhielten, und von uns am ehesten auf eine schwierige Punktion, eine komplizierte Lagerung für die Punktion oder ein postpunktionelles Syndrom zurückgeführt wurden. Bei zwei Patienten kam es jeweils einmalig unter Sedierung zu Sättigungsabfällen, was in einem Fall eine zusätzliche Sauerstoffgabe und im anderen Fall ein kurzfristiges Bebeuteln notwendig machte. Allergische Reaktionen traten bei keinem Patienten auf. Ein Säugling mit SMA entwickelte parallel zur Nusinersen-Therapie einen nicht-okklusiven Hydrozephalus.

17 Patienten wurden über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten mit Nusiner-

sen behandelt; d. h. sie erhielten 4 Medikamentengaben in der Aufsättigungsphase und mindestens eine Erhaltungsdosis nach 4 Monaten. Keiner dieser Patienten verstarb im Beobachtungszeitraum. Bei 11 Patienten kam es zu einer mittels Motorfunktionstest messbaren Verbesserung der motorischen Funktionen, bei 6 trat keine Änderung ein, und bei keinem kam es zu einer Verschlechterung. Bei 2 Patienten mit SMA Typ I kam, es zu Pneumonien bzw. respiratorischen Infekten, die passagere atemunterstützende Maßnahmen notwendig machten. 5 Patienten berichteten subjektive Verbesserungen unter der Therapie, die mittels der angewandten Testverfahren nicht erfassbar waren (siehe Kasuistik 2 und 3).

Die folgenden vier Kasuistiken zeigen exemplarisch typische Probleme und Verläufe im Patientenkollektiv.

Kasuistik 1: SMA I mit Therapiebeginn im Alter von 5 Monaten

Das Mädchen wurde im Alter von 5 Monaten erstmals vorgestellt. Im Alter von 3,5 Monaten war im Rahmen der U4 eine muskuläre Hypotonie mit reduzierter Spontanmotorik aufgefallen. Die Diagnose SMA wurde mit 4 1/2 Monaten gesichert (homozygote Deletion der Exons 7+8 des SMN1-Gens, zwei Kopien des SMN2-Gens). Das Mädchen erhielt seit dem 3. Lebens-

monat regelmäßig Physiotherapie. Klinisch zeigte sich ein fröhlicher Säugling mit aufmerksamem Blick. Die Spontanmotorik war deutlich reduziert, Beine und Oberarme konnten in Rückenlage nicht von der Unterlage angehoben werden. Im Traktionsversuch imponierte ein Head-Lag und im Axillarhängeversuch ein Durchrutschen. Die Muskeleigenreflexe waren allseits nicht auslösbar. Bei Inspektion fiel eine Tachypnoe mit deutlicher Schaukelatmung auf. Zudem waren Zungenfibrillationen erkennbar.

Das Mädchen wurde im Rahmen des Härtefallprogrammes mit Nusinersen behandelt und zeigte keine Nebenwirkungen. Die LP gelang immer problemlos in Analgosedierung mit Midazolam und Ketanest. Nach 6 Monaten Therapie zeigte das Kind eine deutlich gebesserte Kopfkontrolle, konnte alle Extremitäten von der Unterlage anheben und griff kräftig nach Spielzeug, das sie mit von der Unterlage angehobener Schulter festhielt. Parallel dazu nahm der CHOP-INTEND-Score zu (Tag 1: 42/64 Pkt.; Tag 63: 38/64 Pkt.; Tag 180: 55/64 Pkt.). Respiratorische Probleme traten nicht auf. Bei letzter Vorstellung fielen aber eine progrediente Kontraktur des rechten OSG sowie eine Fixation beider Unterarme in Pronationsstellung auf.

Kasuistik 2: SMA I mit Therapiebeginn im Alter von 7 Jahren

Der Junge wurde im Alter von 7 Jahren und 4 Monaten zur Therapie mit Nusinersen im Rahmen des Härtefallprogramms vorgestellt. Im Alter von 3 Monaten war erstmals eine muskuläre Hypotonie mit unzureichender Kopfkontrolle aufgefallen. Er erreichte keinerlei Meilensteine der motorischen Entwicklung. Im 4. Lebensmonat wurde die Diagnose einer SMA Typ 1 gestellt und molekulargenetisch gesichert (homozygote Deletion der Exons 7+8 des SMN1-Gens, 2 Kopien des SMN2-Gens). Seit dem 9. Lebensmonat muss der Patient 24 Stunden am Tag über ein Tracheostoma beatmet werden. Die Ernährung erfolgt ebenfalls seit dieser Zeit über eine PEG-Sonde. Es erfolgen 3x wöchentlich Physiotherapie und Logopädie zum Training von Mundmotorik und augenunterstützter Kommunikation. Der Junge besucht die 1. Klasse einer Körperbehindertenschule und kommt mit einem Sprachcomputer recht gut zurecht. Abgesehen von minimaler Willkürmotorik der Finger und der Handgelenke unter Aufhebung der Schwerkraft war keine aktive Bewegung möglich. Die Mimik beschränkte sich auf Blinzeln und diskretes Stirnrunzeln, wodurch er mit seiner Umwelt kommuniziert.

Die intrathekale Applikation gelang jeweils in unkompliziertes Sedierung mit

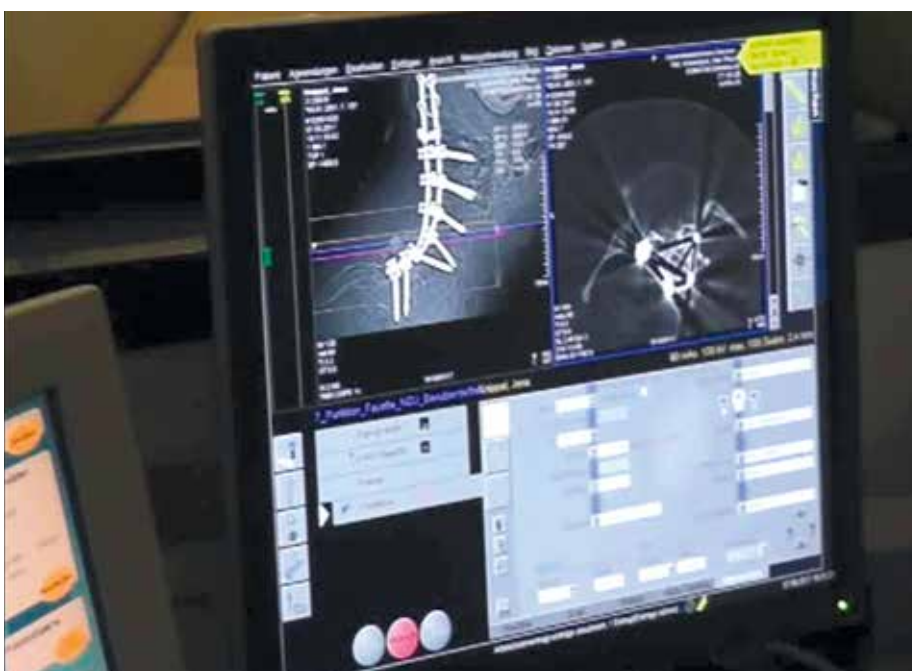


Abb. 2: CT-gesteuerte Lumbalpunktion zur intrathekalen Applikation von Nusinersen bei einem Patienten mit ausgeprägter Skoliose und Spondylodese

Ketanest und Midazolam. Die Behandlung wurde bis auf einmalige leichte Kreislaufbeschwerden nach LP gut vertragen. Bereits nach der 3. Gabe berichtete die Familie über eine diskret verbesserte Motorik der Hände und Beine. Nach der 4. Gabe konnte eine Versorgung mit einem Elektrorollstuhl erfolgen, den der Junge auf Grund der verbesserten Motorik seines Daumens via Annäherungssensor selbstständig steuert. Nach 6 Monaten Therapie ist er in seinem Elektrorollstuhl erstmals selbstständig mobil und kann wieder lächeln. Er ist weiterhin über 24 Stunden täglich beatmungspflichtig und erlitt während des Behandlungszeitraumes eine Pneumonie. Mittels Muskelfunktionstest (CHOP-INTEND) war keine eindeutige Verbesserung des Zustandes zu belegen (Tag 1: 5/64 Pkt.; Tag 63: 10/64 Pkt.; Tag 180: 8/64 Pkt.; Tag 300: 5/64 Pkt.).

Kasuistik 3: SMA II mit Spondylodese bei schwerer Skoliose

Die Patientin wurde erstmals im Alter von 14 Jahren vorgestellt. Bereits im 1. Lebensjahr war eine motorische Entwicklungsverzögerung aufgefallen. Das Mädchen habe sich nie selbstständig aufsetzen oder krabbeln können. Freies Sitzen gelang mit 8 Monaten. Im Verlauf habe sie gelernt angelehnt zu stehen und mit Unterstützung einige Schritte seitwärts an Gegenständen entlang zu gehen. Im Alter von knapp 2 Jahren wurde die Diagnose der SMA genetisch gesichert (homozygote Deletion der Exons 7+8 des SMN1-Genes bei 2 Kopien des SMN2). Das Mädchen entwickelte früh eine ausgeprägte Skoliose, sodass im Alter von 12 Jahren eine Wirbelsäulenaufrichtungsoperation mit Implantation von Magesc-Stäben vom Beckenkamm bis zur 3. Rippe beidseits erfolgte (Abb. 2).

Bei Therapiebeginn mit Nusinersen bestand lumbal/thorakal ein Cobb-Winkel von 70°/100° bei einliegendem Fremdmaterial. Zudem bestanden beidseits Kontrakturen der Hüftgelenke. Die Lungenfunktion war deutlich eingeschränkt (VC 0,82 l = 31 % der Norm).

Das Mädchen war in der Lage frei zu sitzen, sich mühsam von Rücken- in Bauchlage zu drehen und beide Hände ohne Beugen des Nackens zu den Ohren zu führen. Die LP zur intrathekalen Applikation von Nusinersen gelang bei deutlicher Skoliose und Hyperlordosierung der LWS trotz sonographischer Darstellung der anatomischen Strukturen nicht. Es erfolgte deshalb eine CT-gesteuerte LP, die problemlos gelang (Abb. 2). Das Mädchen vertrug die Therapie ohne Nebenwirkungen sehr gut. Sie gibt an, das Stehen im Stehständer sei nun weniger

anstrengend. Außerdem habe sie den Eindruck, manche Bewegungen, wie z. B. das Heben der Tasse, schneller und flüssiger durchführen zu können. Sie könne sich inzwischen wieder ohne große Mühe vom Rücken auf den Bauch und andersherum drehen. Das Mädchen berichtet, sie fühle sich kräftiger, selbstsicherer und aufgeschlossener und blicke daher auch motivierter in die Zukunft. In der Schule habe sich dies auch bemerkbar gemacht, so dass sie jetzt von der Haupt- auf die Realschule wechseln konnte. Motorische Fortschritte waren bei Testung mittels HFMSSE bisher nicht zu belegen (Tag 1: 12/66 Pkt.; Tag 63: 13/66 Pkt.).

Kasuistik 4: SMA Typ I mit Behandlungsbeginn im Neugeborenenalter

Die Mutter befand sich bei Erstvorstellung in unserer Klinik in der 25. SSW. Die bisherigen Vorsorgeuntersuchungen waren komplikationslos verlaufen. Jedoch war bereits ein Kind der Familie im Alter von 8 Monaten an einer SMA Typ 1 verstorben. Daher war in der Frühschwangerschaft eine Chorionzottenbiopsie erfolgt, die bei dem Kind ebenfalls eine homozygote Deletion der Exons 7+8 des SMN1-Genes bei 2 Kopien des SMN2-Genes ergeben hatte.

Unter der Annahme, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn am effektivsten ist, wurde das Mädchen in der 37+4 SSW per Sectio geboren. Geburt und postpartale Anpassung verliefen komplikationslos. In der körperlichen Untersuchung fiel eine diskrete muskuläre Hypotonie auf. Atemmuster und Trinkverhalten waren regelrecht. Am 4. Lebenstag erfolgte die erste intrathekale Nusinersen-Applikation. Die LP gelang problemlos und es traten keine Nebenwirkungen auf. Im Alter von 2 Monaten, d. h. nach viermaliger Nusinersengabe, zeigt das Mädchen eine altersgemäße motorische Entwicklung mit noch etwas unsicherer Kopfkontrolle, Einnahme des Unterarmstützes in Bauchlage, kräftigem Faustgriff, reger Spontanmotorik aller Extremitäten gegen die Schwerkraft und regelrechtem Atemmuster. Das Mädchen wird voll gestillt und ist gut gediehen. Bisher sind keine Infekte der oberen Atemwege aufgetreten. In der Verlaufsuntersuchung verbesserte sich der CHOP-INTEND-Score deutlich (Tag 1: 51/64 Pkt.; Tag 60: 58/64 Pkt.).

Diskussion

Genaue Aussagen über Effektivität und Nutzen einer Therapie mit Nusinersen außerhalb von Zulassungsstudien sind anhand unseres sehr heterogenen Patientenkollektivs, der relativ kleinen Patientenzahl und des kurzen Beobachtungszeitraums kaum

möglich. Dennoch lassen sich bei Auswertung des Patientenkollektivs einige Erkenntnisse gewinnen, die für die weitere Betreuung von SMA-Patienten nützlich sein können.

Die prinzipielle Möglichkeit einer kausalen Behandlung der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie hat in unserer Abteilung zu einem sprunghaften Anstieg von Patienten mit dieser Erkrankung geführt. Zumindest im Säuglings- und Kindesalter sowie bei klinisch schwerer betroffenen Patienten ist eine stationäre Aufnahme zur Durchführung der LP notwendig. Bei Durchführung dieser Prozedur in Sedierung sind neben dem Pflegepersonal zwei Ärzte erforderlich. Zumindest einer dieser Ärzte muss zudem über Intensiv- oder Anästhesieerfahrung verfügen. Erfolgt die Punktion CT-gesteuert, sollte diese durch einen erfahrenen Neuroradiologen erfolgen. Handelt es sich um tracheotomierte oder nicht-invasiv beatmete Patienten, ist eine Aufnahme auf eine Normalstation ohne zusätzliche Überwachungs- oder Betreuungsmöglichkeit (z. B. Sitzwache) problematisch. Hieraus ergeben sich hohe logistische Anforderungen, eine starke Belastung und ein nicht unerheblicher Ressourcenverbrauch für die behandelnde Institution. Aktuell muss für jeden Patienten noch individuell die Übernahme der Medikamentenkosten durch die Krankenkasse geklärt werden. Dies wird sich aber im Verlauf dieses Jahres vereinfachen, wenn in den sog. NUB (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden)-Gesprächen zwischen Krankenhaus und Krankenkassen die Refinanzierung dieser teuren Therapie (aktuell ca. 100.000 Euro pro Medikamentengabe) geregelt wird.

Bei 4 Kindern mit SMA Typ I in unserem Patientenkollektiv wurde die Nusinersen-Therapie begonnen, nachdem die Diagnose wegen klinischer Symptome wie Muskelhypotonie und proximaler Muskelschwäche gestellt wurde, und die jünger als sechs Monate waren. Diese Kinder entsprechen somit in etwa den Patienten, die auch in die CHERISH-Studie eingeschlossen wurden [3]. Ähnlich wie bei der Mehrzahl dieser Patienten ist keines der von uns betreuten Kinder verstorben, und es zeigte sich bei allen im kurzfristigen Verlauf eine motorische Funktionsverbesserung. Allerdings erreichte bisher keines dieser Kinder einen motorischen Meilenstein wie freies Sitzen oder gar Stehen. Auch sind Schluck- und respiratorische Probleme weiterhin häufig. Aufgrund der Ergebnisse der CHERISH-Studie und auch wegen der eigenen gemachten Erfahrungen ist sicherlich eine umfassende und realistische Aufklärung der Eltern über die Möglichkeiten und Grenzen der Nusinersen-Therapie bei dieser Patientengruppe erforderlich. Auch sollte mit den Familien

das Vorgehen bei eventueller respiratorischer Verschlechterung besprochen werden.

Bei allerdings noch sehr kurzer Beobachtungsdauer ist der bisherige Verlauf bei unserer Patientin, bei der bereits in der ersten Lebenswoche mit der Therapie begonnen wurde, sehr ermutigend. Diese Erfahrung deckt sich mit den vorläufigen Ergebnissen der sog. NURTURE-Studie, die bei einer kleineren Gruppe von bereits im Neugeborenenalter therapierten Patienten deutliche motorische Verbesserungen bis hin zum Erreichen einer Steh- und Gehfähigkeit zeigen [1, 7]. Diese Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn ist. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die Differentialdiagnose einer SMA I bei Bewegungsarmut und Muskelhypotonie im frühen Säuglingsalter möglichst frühzeitig in Betracht gezogen und zügig abgeklärt werden sollte. Dies impliziert ebenfalls, dass bei einem solchen Verdacht die molekulargenetische Diagnostik rasch erfolgen muss. Optimal wäre die Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenencreenings.

Im Rahmen des Härtefallprogramms wurden auch Patienten mit SMA Typ I und bereits langer Krankheitsdauer mit Nusinersen behandelt. Wie Kasuistik 2 zeigt, waren bei diesen Patienten allenfalls nur geringe Verbesserungen mit dem eingesetzten Motoriktest (CHOP-INTEND) messbar. Dies wirft die Frage auf, ob in solchen Fällen immer der erzielte Nutzen die Belastung der Patienten und deren Familien durch die Therapie aufwiegt. Kasuistik 2 zeigt aber auch, dass nur minimale motorische Verbesserungen zu einem erheblichen funktionellen Gewinn führen können.

Bei von uns behandelten Patienten mit SMA Typ II und III ist der bisherige Beobachtungszeitraum aufgrund der wesentlich geringeren Krankheitsprogredienz noch zu kurz, um Aussagen über die Wirksamkeit zu treffen. Viele der Patienten berichten aber über eine subjektive Verbesserung des Gesundheitszustandes. Ähnlich wie in der ENDEAR-Studie [2] konnten wir auch bei einigen Patienten schon nach kurzer Zeit eine motorische Funktionsverbesserung messen. Im Beratungsgespräch besprechen wir mit den Familien, dass unsere primäre Erwartung ist, eine Progression der Erkrankung zu verhindern oder zumindest relevant zu verlangsamen; dass aber auch gerade bei jüngeren Patienten Verbesserungen in den motorischen Funktionen erhofft werden können.

Ein wesentliches Problem bei Patienten mit erfolgter Skolioseoperation stellt die Medikamentenapplikation dar. Dies erfordert oft eine CT-gesteuerte Punktion. Nicht ganz selten ist aufgrund der angewandten Operationstechniken eine direkte Punkti-

on zwischen den Processi spinosi hindurch nicht möglich und es muss ein alternativer Zugangsweg bspw. über ein Neuroforamen erwogen werden. Auch bei Patienten mit SMA II und bereits langem Krankheitsverlauf, schwerer operierter Skoliose und evtl. ventilatorischer Insuffizienz muss individuell festgelegt werden, ob und in welcher Form eine Behandlung mit Nusinersen sinnvoll und möglich ist. Zudem erscheint es überlegenswert, bei zukünftigen Skolioseoperationen die etwaige Notwendigkeit einer wiederholten LP bei operativem Vorgehen und Art der Instrumentation zu bedenken.

Bisher liegen kaum Daten über die Effektivität bei mehrjähriger Behandlungsdauer von Kindern und so gut wie keine Daten über die Behandlung erwachsener Patienten vor. Es erscheint daher sinnvoll, entsprechende Daten standardisiert zu erheben und zentral, bspw. im Rahmen eines Registers, zu erfassen. Zudem sollten durchführende Physiotherapeuten oder Ärzte im Rahmen von Fortbildungen geschult werden. Ein solches standardisiertes Vorgehen scheint auch angebracht, um gegenüber den Krankenkassen im Einzelfall die Fortführung der Therapie zu rechtfertigen. Diesbezügliche Informationen können im Rahmen des SMARtCARE-Projektes (smartcare@uniklinik-freiburg.de) bezogen werden. Geplant ist, dass die behandelnden Ärzte vor Ort die standardisiert erhobenen Daten in einen einfach konzipierten Fragebogen eintragen und zusenden.

In Einklang mit den Ergebnissen der beiden Zulassungsstudien waren auch in unserem Patientenkollektiv die Nebenwirkungen der Nusinersen-Therapie gering [3, 4]. Die ganz überwiegende Mehrzahl war nicht primär Medikamenten-assoziiert, sondern vorwiegend auf die Umstände der Applikation selbst zurückzuführen. Ein Hydrozephalus, wie er bei einem unserer Kinder beobachtet wurde, ist bisher noch nie bei einem mit Nusinersen behandelten Patienten aufgetreten.

Zusammenfassend hat sich bereits in den wenigen Monaten nach Zulassung von Nusinersen die Betreuung von Patienten mit SMA stark verändert. Die Verfügbarkeit eines ersten kausal wirksamen Medikamentes stellt dabei neue Anforderungen an behandelnde Ärzte [13]. Die Möglichkeiten und Grenzen dieser Therapie sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht in ihrer Gänze abschätzbar. Wichtig erscheint aber gerade bei Patienten mit v.a. auf eine infantile Form einer SMA eine möglichst rasche Diagnosestellung und ein schneller Therapiebeginn. Bei Verdacht auf SMA sollte Kontakt mit einer auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisierten Institution aufgenommen werden. Eine Übersicht über Zentren, die

die intrathekale Therapie mit Nusinersen durchführen, findet sich auf der Website der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. unter <http://bit.ly/SMA-DGM>.

Literatur

1. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother* 2017; 17(10): 955–62.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 21 April 2017; EMA/181654/2017
3. Darras B, Markowitz J, Monani U, De Vivo D. Chapter 8 – Spinal Muscular Atrophies. In: Vivo BT, ed. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2015: 117–145.
4. Evers, M. M., Toonen, L. J. & van Roon-Mom, W. M. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Adv Drug Deliv Rev* 87, 90–103, doi: 10.1016/j.addr.2015.03.008 (2015).
5. Fachinformation Spinraza®, Stand: Mai 2017
6. Finkel RS1, Chiriboga CA2, Vajsar J3, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016 Dec 17; 388 (10063): 3017–3026. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8. Epub 2016 Dec 7.
7. Finkel RS1, Mercuri E1, Darras BT1, et al.; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2; 377(18): 1723–1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
8. Kolb SJ1, Kissel JT2. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov; 33(4): 831–46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
9. Lunn, MR and Wang, CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008; 371: 2120–2133
10. Mercuri E1, Darras BT1, Chiriboga CA1, et al.; CHRISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15; 378(7): 625–635
11. Pechmann A, Kirschner J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics* 2017; 48(4): 273–81
12. Prior TW. Spinal muscular atrophy: a time for screening. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 696–702. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833f3046.
13. Prior TW & Russman BS. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>; Stand: März 2016.
14. Rigo F, Hua Y, Krainer A.R., Bennett C.F. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Cell Biol*. 2012; 199: 21–25
15. Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci*. 2015; 35: 8691–8700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0417-15.2015.
16. Wang, CH, Finkel, RS, Bertini, ES. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007; 22: 1027–1049

Korrespondenzadresse

Kerstin Giese, Assistenzärztin der Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie des Zentrums Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen Feulgenstr. 10-12, D-35392 Gießen
 Kerstin.giese@paediat.med.uni-giessen.de, Tel.: 0641-985-43400, Fax: 0641-985-43649