

Ausblick auf neue Therapien



OÄ Dr. Astrid EISENKÖLBL

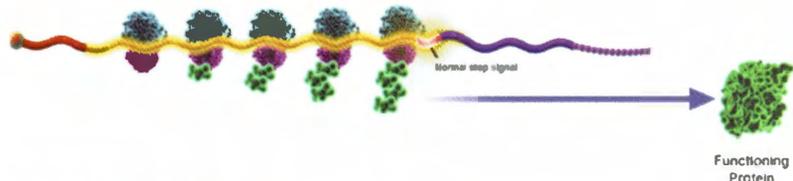
Med. Campus IV
Kepler Universitätsklinikum
Krankenhausstraße 26–30, 4020 Linz
Tel.: +43 5 768084-0
astrid.eisenkoelbl@kepleruniklinikum.at
www.keplerklinikum.at

Nachdem die meisten vielversprechenden Therapien in den letzten Jahrzehnten doch immer wieder gescheitert sind, scheint jetzt ein neues Zeitalter in der Behandlung von Muskelerkrankungen anzubrechen. Bisher wurden bei der Muskeldystrophie Duchenne nur Kortikosteroide eingesetzt, die einen positiven Einfluss auf die Muskelkraft und die Lungenfunktion der Patienten haben, aber auch die Entwicklung der Herzmuskelschwäche verzögern. Der genaue Wirkmechanismus der Steroide ist nach wie vor nicht geklärt, man vermutet allerdings, dass sie auf Entzündungsprozesse in den Muskelzellen wirken. Nun wurde das erste Medikament zugelassen, das wirklich an der Entstehungsbasis der Duchenne'schen Muskelerkrankung angreift. Ataluren (Translarna™) wirkt bei sogenannten Nonsense-Mutationen, die zu einem frühzeitigen Stopcodon in der mRNA führen. Diese vorzeitigen Stopcodons führen dazu, dass die Erbinformation nicht bis zum Schluss abgelesen werden kann und daher kein vollständiges Protein, in diesem Fall Dystrophin, gebildet werden kann. Ataluren bewirkt, dass diese Stopcodons überwunden wer-

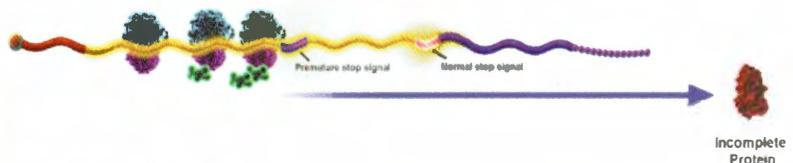
den können und so zumindest ein verkürztes Protein gebildet werden kann. In verschiedenen Studien konnte damit eine deutliche Verlängerung der Gehfähigkeit der Patienten gezeigt werden. Leider haben nur 10% aller Duchenne-Patienten diese Art von Mutation und können von dieser Therapie profitieren.

Eine weitere Therapiemöglichkeit, die sehr vielversprechend ist, ist das sogenannte Exonskipping. Das Duchenne Gen ist das größte menschliche Gen und besteht aus insgesamt 79 Exons. Als Exons bezeichnet man jene Teile des Gens, die die Erbinformation enthalten, die dazwischenliegenden Introns enthalten üblicherweise keine relevante Information. Exonskipping ist daher bei allen Patienten möglich, die eine Deletion in einem Exon als Ursache für ihre Erkrankung haben, also ein Fehlen einer bestimmten Erbinformation. Auch dies führt dazu, dass Dystrophin nicht oder nicht ausreichend gebildet werden kann. Beim Exonskipping wird der „kaputte Teil“ aus der DNA herausgeschnitten und dann wird sie an zwei zusammenpassenden Enden wieder zusammengefügt. Dadurch kann die Erbinformation wieder abgelesen

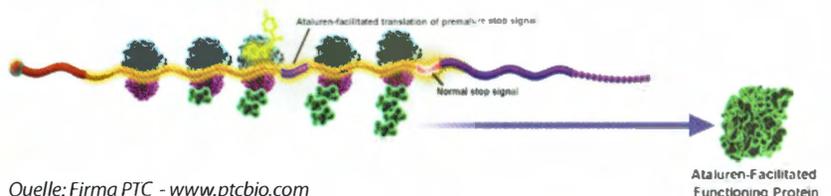
Normal Translation



Incomplete Translation



Ataluren-Facilitated Translation



Quelle: Firma PTC - www.ptcbio.com

und zumindest ein teilweise funktionierendes Protein gebildet werden.

Eteplirsen hat zu einer verbesserten Dystrophinproduktion im Muskel, und dadurch aber auch zu einer verlängerten Gehstrecke im 6-Minuten-Geh-Test geführt. Eteplirsen wurde im September 2016 in den USA bereits zugelassen, die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat es allerdings bisher noch nicht zugelassen. (Stand August 2018)

Eine weitere mögliche Ursächliche Therapie ist die sogenannte CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) oder umgangssprachlich „Genschere“. Hierbei wird sich ein Mechanismus zunutze gemacht, den Forscher bei Bakterien beobachtet haben. Wenn Bakterien die Anwesenheit eines Virus bemerken, können sie ein Stück der fremden DNA ausschneiden, es in ihre eigene DNA einfügen und bei der nächsten Attacke dieses Virus erinnern sie sich an diesen und können sich besser verteidigen. Mithilfe eines Adenovirus, der für den Patienten unschädlich gemacht wird, wird CRISPR im Tierversuch nun in den Körper der erkrankten Maus eingebracht und kann nun den Teil der DNA des betroffenen Gens ausschneiden, der die Mutation enthält. Dadurch kann im besten Fall die Mutation umgangen werden und ein (unvollständiges) Protein gebildet werden. Derzeit laufen Studien in größeren Säugtieren, wie zum Beispiel Affen oder Hunden, bevor dann erste Studien an Betroffenen durchgeführt werden dürfen. Diese Therapie steht sicher erst am Anfang ihrer Entwicklung, birgt aber großes Potential.

Eine weitere Therapie-Option stellen in Zukunft eventuell die Utrophin-Modulatoren dar. Dies ist zwar keine Therapie die in die genetische Ursache der Erkrankung eingreift, aber das Ziel ist, das fehlende Dystrophin durch Utrophin zu ersetzen. Utrophin ist ebenfalls ein Protein, es gleicht dem Dystrophin zu 80%. In der Embryonalentwicklung ist es vor allem für die Muskelbildung des Feten zuständig, am Ende der Schwangerschaft wird Utrophin herunterreguliert, während Dystrophin zunehmend in den Vordergrund tritt. Utrophin wird dann nur bei Muskelschäden wieder vermehrt gebildet. Auch bei den Duchenne-Patienten ist Utrophin erhöht, leider aber nicht ausreichend um das fehlende Dystrophin auszugleichen. Dennoch wird vermutet, dass durch eine vermehrte Bildung von Utrophin auch eine vermehrte Muskelkraft zu erwarten ist. Eine Studie mit Ezutromid wurde aufgrund enttäuschender

Zwischenergebnisse allerdings abgebrochen. (Stand August 2018)

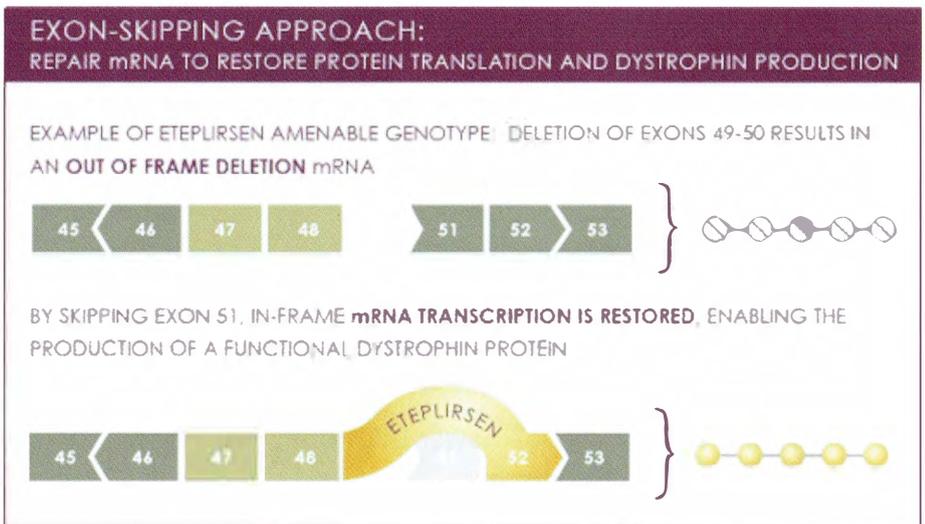
Viele andere Studien beschäftigen sich mit symptomatischen Therapien, das bedeutet mit Therapien, die sich nicht mit der Ursache der Erkrankung, aber mit deren Auswirkungen beschäftigen. Forscher vermuten, dass es auch in Zukunft nicht eine heilende Therapie geben wird, sondern dass die Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie ein Zusammenwirken aus kausalen und symptomatischen Therapien sein muss. Aktuell gibt es Studien die sich mit der Vermeidung von Muskelschäden beschäftigen, mit der Reduktion von Entzündungsreaktionen, mit Medikamenten die die Regeneration der Muskelfasern erhöhen, die Durchblutung der Muskeln verbessern oder den Umbau in Bindegewebe stoppen sollen. Denn all diese Probleme sind als Folge der fehlenden Dystrophinbildung anzusehen und deren erfolgreicher Behandlung könnte zumindest eine Verzögerung im Fortschreiten der Erkrankung oder im besten Fall sogar eine Verbesserung der Muskelkraft mit sich bringen.

Aber auch in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie scheint es aktuell einen Durchbruch zu geben. Nusinersen (Spinraza®) wurde am 30. Mai 2017 von der europäischen Arzneimittel-Agentur zugelassen. Bei der spinalen Muskelatrophie ist die genetische Ursache eine Mutation im SMN1-Gen, wodurch es zu einem Verkümmern jener Nervenzellen kommt, die die Informationen im Rückenmark vom zentralen Nervensystem an die Muskelzellen weitergeben sollten. Dadurch kommt es in weiterer Folge zum Abbau der Muskelzellen. Nusinersen ist ein Antisense-

Oligonukleotid, das zunächst im Abstand von ein paar Wochen, später ca. 3x/Jahr direkt in den Rückenmarkskanal gespritzt wird, wo es direkt in die mRNA des SMN2-Gens eingreift und dadurch das SMN-Protein vollständig und in größeren Mengen gebildet werden kann. In den Studien haben sich gute Ergebnisse gezeigt, vor allem wenn die Therapie möglichst früh begonnen wird. Derzeit verwenden bereits mehrere Zentren in Österreich Spinraza® bei Kindern mit SMA I, II und III und können gute Ergebnisse, wie zB Erhalten von Funktionen bzw. Wiedererlernen von Funktionen, die bereits verloren waren, verzeichnen. Der offizielle Listenpreis von Spinraza beträgt 83.328 € pro Dosis. Biogen hat spezielle, vertrauliche und identische Vereinbarungen mit Krankenhäusern in ganz Österreich getroffen, um die Kostenauswirkungen in Grenzen zu halten. (Stand August 2018)

Insgesamt lässt sich also sagen, dass derzeit bereits einige Medikamente zugelassen sind oder kurz vor der Zulassung stehen, die uns hoffen lassen können, unseren Patienten bald eine Therapiemöglichkeit zur Verbesserung ihrer Situation zukommen zu lassen. Natürlich gibt es nicht nur die Duchenne-Muskelerkrankung und die spinale Muskelatrophie. Diese sind allerdings am häufigsten. Und von diesen Therapien lernen die Forscher, aber auch alle Ärzte, die sich mit der Behandlung der Patienten befassen. Erfahrungen, die wir nun gemeinsam sammeln, können dann auch auf weniger häufige Muskelekrankungen umgelegt werden.

Hoffnung und Zuversicht sind aus meiner Sicht immer unsere Wegbegleiter – aber die Chance auf eine Therapie war noch nie so greifbar wie jetzt.



Quelle: Firma Sarepta - www.sarepta.com