

Neues zu Studien bei aut.-rez. spinaler Muskelatrophie



Heike Kölbel und Ulrike Schara

Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Universitätsklinikum Essen



Universitätsklinikum Essen



Spinale Muskelatrophie (SMA)

Hintergrund:

- die 2. häufigste neurodegenerative autosomal-rezessive Erkrankung, die im Kindesalter zum Tode führt
- Inzidenz beträgt 1 von 6.000 bis 1 von 10.000 Lebendgeburten
- Jeder 50. ist heterozygoter Überträger unabhängig vom Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit

SMA Klassifikation:

- Orientiert sich an Erkrankungsbeginn und erreichten motorischen Meilensteinen.
- Diese Faktoren sind wichtig für die Prognose der durchschnittlichen Lebenserwartung (International SMA Consortium 1999).
- Bei Diskrepanzen zwischen Erkrankungsbeginn und erreichten motorischen Fähigkeiten sind die Letzteren für die Einteilung ausschlaggebend





SMA-Klassifikation

Typ 0: Beginn der Erkrankung kongenital, und den klinischen Merkmalen Arthrogryposis multiplex congenita und Ateminsuffizienz direkt postnatal

Typ I: Werdnig-Hoffmann (akute infantile SMA)

Tod in mehr als 90% der Fälle innerhalb der ersten 2 Jahre, kein freies Sitzen. Aktuell wird in 3 Subtypen unterschieden

- Typ Ia: Auftreten einer ausgeprägten muskulären Hypotonie seit der Geburt/in der Neonatalperiode, eine Kopfkontrolle wird nicht erreicht.
- Typ Ib: Auftreten einer muskulären Hypotonie nach der Neonatalperiode bis zum 2. Lebensmonat, eine Kopfkontrolle wird nicht erreicht.
- Typ Ic: Auftreten der muskulären Schwäche nach der Neonatalperiode, eine Kopfkontrolle wird erreicht, einige Kinder können mit Unterstützung sitzen



SMA-Klassifikation

Typ II: Chronische infantile SMA, intermediäre SMA

Erkrankungsbeginn nach dem 6. Lebensmonat, die Überlebensrate liegt 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn bei über 90%. Das freie Sitzen wird erlernt, Gehen ohne Hilfe ist nicht möglich.

Typ III: SMA Typ Kugelberg-Welander, juvenile SMA

Der Verlauf ist mild und sehr variabel. Die Lebenserwartung ist nicht deutlich reduziert. Das freie Gehen ist zumindest vorübergehend ohne Hilfe möglich. Es wird aufgrund des Erkrankungsbeginns in 2 Subtypen unterschieden.

- **Typ IIIa:** Beginn < 3 Jahre
- **Typ IIIb:** Beginn > 3 Jahre

Typ IV: Adulte Form, Erkrankungsbeginn nach dem 30. Lebensjahr



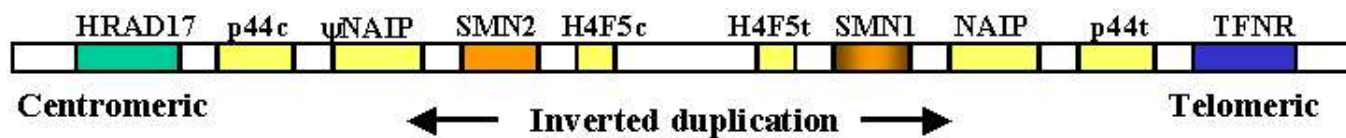


Genetik

Diagnosesicherung (genetisch):

**Deletion Exon 7/8 des telSMN (Chr. 5q) in 95%,
5% Punktmutationen möglich**

- „Loss of function“ Mutationen im *SMN1*-Gen (**S**urvival of **m**otor **n**euron **1**)
- *SMN2* kann Fehlen von *SMN1* kompensieren, es werden 5 Kopien benötigt, um den Ausfall von *SMN1* vollständig zu kompensieren.
- *SMN2*-Gen (**S**urvival of **m**otor **n**euron **2**, zentromerisch) zu 99% identisch zu *SMN1*



Genetik

- Im Exon 7 des *SMN2* Gen liegt eine Nucleotid Variation vor, die dazu führt, dass bei der Transkription durch ein alternatives Splicing bei 80% das Exon 7 ausgelassen wird.
- Der Verlust führt zur Produktion eines instabilen, nicht funktionsfähigen *SMN2*-Proteins ($SMN\Delta 7$). Ein voll funktionsfähiges *SMN2*-Protein (FL-*SMN*-Protein), welches identisch ist mit dem *SMN1*-Protein wird zu 20% hergestellt.





Pathophysiologie

1. Minor-Spleißosome
2. Axonaler Transport und Ausreifung der Axone
3. Ausreifung der Myotuben

dadurch wird auch die Ausreifung der neuromuskulären
Endplatte gestört

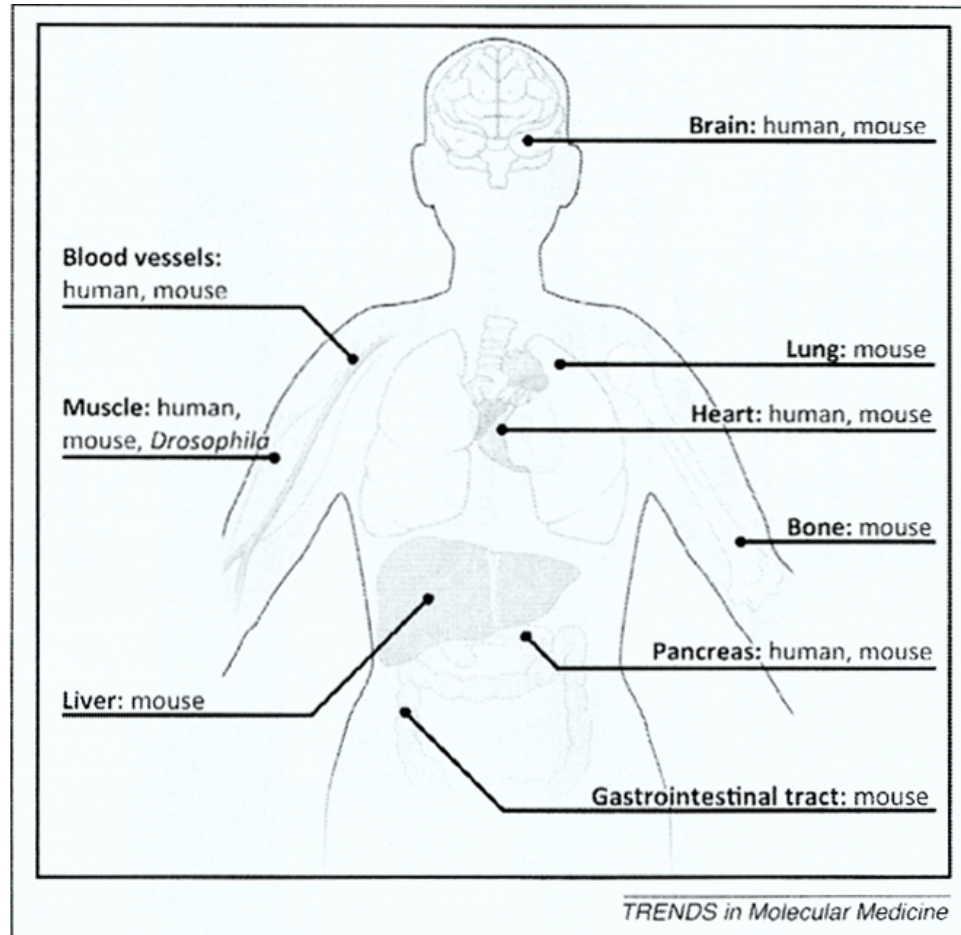
und

es kommt zum Untergang der Alpha-Motoneurone durch
ein „Dying-back“





SMA als Multisystemerkrankung





Klinische Studien

Phase I:

- Erforschung der Verträglichkeit des Wirkstoffs, Aufnahme im menschlichen Körper sowie der Wirkweise des Medikaments.
- In der Regel nehmen lediglich gesunde Freiwillige an klinischen Studien der Phase I teil.
- Bei schwerer Erkrankung werden diese Therapien ausschließlich Patienten angeboten, für welche die neue Behandlungsmethode vielleicht eine neue Chance darstellen kann.





Klinische Studien

Phase II:

Ila: Wirksamkeit für die Behandlung bestimmter Krankheiten. (Proof of concept)

Ilb: Optimierung der Dosierung und um die Ermittlung kurzfristig auftretender Nebenwirkungen. (Dosing finding)

Phase III:

Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Prüfpräparats. Nutzen-Risiko-Abwägung, also der Erfassung von auch weniger häufigen Nebenwirkungen und der weiteren Optimierung der Dosierung (Pivotal-Study).



Aktuelle Studien-SMA in Deutschland

Aktuell werden 2 Studien für Babys mit SMA Typ I < 210 Tage und 2 *SMN2*-Gen Kopie an 2 Prüfzentren (Freiburg und Essen) angeboten

Gemeinsamkeiten:

Beide Prüfpräparate haben das Ziel

Erhalt des Exon 7 im *SMN2* Gen → vermehrte Synthese des *SMN2*-Transkripts

Die Ein- und Ausschlußkriterien sind gleich!

Blut- und Urinuntersuchung zur Prüfung der Verträglichkeit

Bei Benefit für die Patienten wird das Prüfpräparat auch nach Beendigung der Studie weitergegeben



Aktuelle Studien-SMA in Deutschland

Unterschiede:

Studie CS3b (Phase 3b Studie) ISIS-Biogen

Doppelblind (Placebo-Gruppe), 120 Kinder sollen eingeschlossen werden

Prüfpräparat: Antisense-oligonucleotide

Aufteilung in drei Phasen

Screening Phase über 2 oder mehr Tage

Behandlungsphase über 13 Monate mit 12 Fahrten zum Studienzentrum und 6 intrathekale Gaben des Prüfpräparates, wöchentliche Telefonvisiten.



Aktuelle Studien-SMA in Deutschland

Phase I Studie (Novartis):

Teil 1: 12 Kinder sollen eingeschlossen werden

Keine Placebogruppe,

Prüfpräparat: small molecules

12 Wochen Dauer mit wöchentlichen Besuchen im Studienzentrum,

Dosissteigerung innerhalb der Gruppe

Ziel: Verträglichkeit

Teil 2: 12 Kinder sollen eingeschlossen werden

Keine Placebogruppe

Proof of concept (Wirksamkeit) mit der Dosis der besten

Verträglichkeit aus Teil 1

Aktuelle Studien-SMA in Deutschland

Studie CS4 (Phase 3 Studie)

SMA II 2-12 Jahre, *SMN2*-Gen Kopien sind nicht relevant

Placebogruppe, Dauer 12 Monate, aktuell 4 intrathekale Gaben geplant

Start: Herbst 2015

Ziel: breiten Anwendung und eine Bestätigung der Nutzen-Risiko-Abwägung

Einschlußkriterien:

Müssen unabhängig sitzen können und eine Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren bei Studieneinschluß haben.



Aktuelle Studien-SMA in Deutschland

Ausschlußkriterien:

Schwere Skoliose oder ZNS-Abnormalitäten, Shunt, Z.n. Meningitis
Infekte, Beatmung über 6 Stunden,
Überwiegende Ernährung mit einer PEG oder Magensonde
Operationen oder Krankenhausaufenthalte 2 Monate vor
Studienbeginn oder geplante während der Studie

Studien mit präklinischen Kindern und intermediäre Verläufen sind
geplant



Aktuelle Studien-SMA in Deutschland

Natural History Studie: Institut de Myologie (Paris)
(Frankreich, Belgien, Deutschland)

Start: Sommer 2015 in Essen

Ziel ist den natürlichen Verlauf aller SMA Typen und ihre motorische Beweglichkeit zu dokumentieren, um bessere Untersuchungsmöglichkeit des Verlaufs der Erkrankung bei Medikamenten Studien zu ermitteln.





Therapieoption bei SMA

Neuer Therapieansatz - Olesoxime (TRO19622)

Wirkmechanismus:

1. Modulation von mPTP (mitochondrial Permeability Transition Pore)

Membrangebundenes Protein mit Kanalfunktion

2. mPTP-Öffnung vermittelt (u.a. über Ca-Influx) Apoptose

3. Modulation von mPTP verhindert / vermindert Apoptose

➤ **Protektion der Mitochondrien**

➤ Überlebenswahrscheinlichkeit von Zellen steigt



DANKE!

vogelbilderbuch - M.Ruppen 2011