

Spinale Muskelatrophie

Genetische Abklärung bei SMA-Verdacht rasch veranlassen

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist die häufigste genetisch bedingte Todesursache im Säuglingsalter. Anders als früher ist die SMA mithilfe neuer Medikamente zu einer prinzipiell behandelbaren Erkrankung geworden. Im Folgenden werden die Grundlagen der neuen therapeutischen Ansätze zusammengefasst.

Die spinale Muskelatrophie (SMA) beruht auf einer autosomal rezessiv vererbten Mutation, die zu einem Verlust von Motoneuronen und progredienter Muskelschwäche führt. Die Inzidenz der SMA beträgt 1:6000 bis 1:10 000, die Prävalenz der Genträger in der Bevölkerung wird auf 1:40 bis 1:60 geschätzt.

Die SMA ist die häufigste genetisch bedingte Todesursache im Säuglingsalter. Säuglinge mit SMA weisen eine muskuläre Hypotonie (floppy infant) mit voranschreitender Muskelschwäche auf. Die Mimik ist nicht beeinträchtigt. Auch die Intelligenz ist normal. Symptome mit Verdacht auf SMA sind Zungenfaszikulationen, Tremor, verminderter Hustenstoss, Schluckstörungen (bulbäre Muskelschwäche) und paradoxe Atmung.

Unterschiedliche Formen der SMA

Das Spektrum der SMA reicht von schweren Verläufen, die sich in den ersten Lebensmonaten manifestieren und rasch zum Tode führen, bis zu seltenen, verhältnismässig milden Auswirkungen des Gendefekts, die erst im Erwachsenenalter sichtbar werden. Man definiert verschiedene Typen der SMA, wobei die Übergänge fließend sind (s. *Abbildung*).

Bei den meisten Patienten (50–60%) handelt es sich um den Typ 1: Die SMA manifestiert sich in den ersten 6 Lebensmonaten. Diese Patienten werden nie frei sitzen können. Die Lebenserwartung beträgt für 90 Prozent der Betroffenen ohne Behandlung weniger als 2 Jahre.

Bei etwa einem Drittel der SMA-Patienten treten die ersten Symptome im Alter von 6 bis 18 Monaten auf. Sie erlernen das freie Sitzen, werden aber nie ohne Hilfe gehen können (Typ 2). Die Überlebensrate bei Typ-2-SMA beträgt 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn für mehr als 90 Prozent der Patienten.

Rund 10 Prozent der SMA-Patienten gehören dem Typ 3 an. Sie entwickeln erste Symptome im Alter über 18 Monaten beziehungsweise erst im Kindes- und Jugendalter und können zumindest zeitweise ohne Hilfe gehen. Sehr gering ist der Anteil an SMA-Patienten von Typ 4, bei

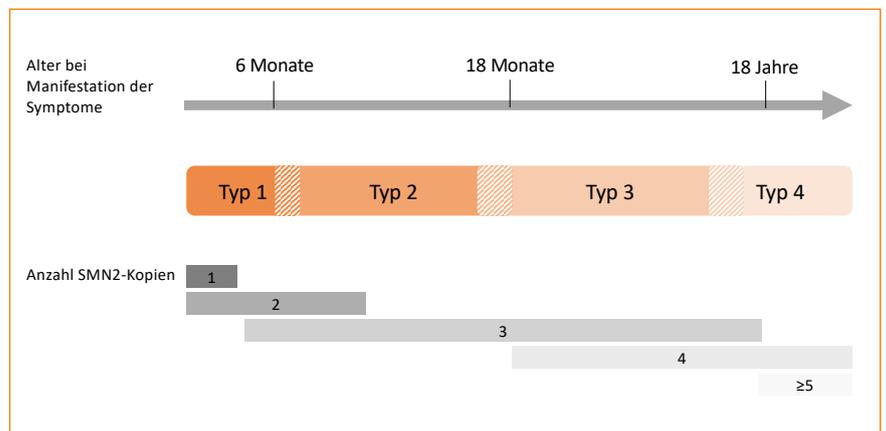


Abbildung: Phänotypen der spinalen Muskelatrophie (SMA) (nach Schorling et al., 2020)

denen sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter zeigt. Die Lebenserwartung ist bei Typ-3- und Typ-4-SMA offenbar nicht beeinträchtigt.

Einige Autoren definieren darüber hinaus einen Typ 0 (präinatale SMA); diese Kinder sterben in den ersten Lebensstagen.

Welche Mutation verursacht SMA?

Ursache der SMA ist in fast allen Fällen (95%) eine Deletion und nur selten eine Punktmutation im SMN1-Gen auf Chromosom 5q. SMN1 steht für «survival of motoneuron 1». Das vom SMN1 kodierte SMN-Protein ist essenziell für das Überleben der Motoneuronen. Der Defekt in SMN1-Gen führt zu einem Mangel an SMN-Protein und letztlich zur SMA.

Man weiss nicht genau, wie das SMN-Protein das Überleben der Motoneuronen bewirkt. Das SMN-Protein kommt im gesamten Organismus vor und ist Teil des zellulären Spliceosoms, desjenigen RNA-Protein-Komplexes, der aus der ersten «Abschrift» der genetischen Information die für die Proteinsynthese überflüssigen und störenden Abschnitte entfernt (splicing).

Tabelle:

Aktuelle therapeutische Ansätze bei spinaler Muskelatrophie (SMA)

SMN2-Splicing-Modifikation		
● Nusinersen (Spinraza®) ¹	intrathekal	Antisense-Oligonukleotid
● Risdiplam	oral	kleines Molekül
● Branaplam	oral	
Gentherapie		
● Onasemnogen-Abeprarovoc (Zolgensma®)	i.v. intrathekal ²	Ersatz des defekten SMN1-Gens
Förderung des Muskelwachstums		
● Reldesemtiv	oral	
● SRK-015	i.v.	

¹ in der Schweiz zugelassen; ²Zulassung in den USA für i.v. Anwendung bei Kindern > 2 Jahre; intrathekale Applikation in Phase-I-Studie; alle Substanzen ohne Markennamen haben weltweit noch keine Zulassungen; Stand: Januar 2020.

Warum ist die Anzahl der SMN2-Kopien wichtig?

Neben dem SMN1-Gen haben alle Menschen eine oder mehrere Kopien des SMN2-Gens. Dieses Gen spielt bei Gesunden keine Rolle. Auch SMN2 kodiert für das SMN-Protein, unterscheidet sich jedoch in einigen Nucleotiden von SMN1. Deshalb kommt es zu Splicing-Fehlern, die dazu führen, dass vom SMN2-Gen kodiertes SMN-Protein instabil und normalerweise nicht relevant ist. Anders verhält es sich bei SMA-Patienten. Ihr SMN1-Gen ist ausgefallen, während ihre SMN2-Kopien nach wie vor (instabiles) SMN-Protein produzieren, das somit zum einzig verfügbaren und somit relevanten SMN-Protein wird. Mittlerweile ist klar, dass die Anzahl an SMN2-Kopien für die Prognose der SMA-Patienten wichtig ist (s. *Abbildung*), insbesondere im Zusammenspiel mit neuen therapeutischen Optionen.

Neue Medikamente

Erste Versuche, die Kraft und die Funktion der Muskulatur medikamentös mit Substanzen wie Valproinsäure, Phenylbutyrat, Anabolika, TRH oder Wachstumshormon zu fördern, führten nicht zum gewünschten Erfolg. Das

Gleiche gilt für neuroprotektive Ansätze mit Substanzen wie Gabapentin, Riluzol oder Olesoxim. Zurzeit werden im Wesentlichen drei therapeutische Ansätze verfolgt: Der erste zielt auf das SMN2, um die Produktion von intaktem SMN-Protein zu fördern (Antisense-Oligonukleotide und kleine Moleküle), der zweite direkt auf das defekte SMN1-Gen (Gentherapie) und der dritte auf Förderung des Muskelwachstums (s. *Tabelle*). In der Schweiz ist das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (Spinraza®) für SMA-Patienten zugelassen. Die Gentherapie mit Onasemnogen-Abeprarovoc (Zolgensma® i.v.) wurde 2019 in den USA zugelassen.

Schweizer Register für SMA-Patienten

Die Zulassung von Medikamenten für eine seltene Erkrankung wie die SMA beruht in der Regel auf einer überschaubaren Datenbasis. Umso wichtiger sind Register, in denen alle SMA-Patienten und die therapeutischen Massnahmen erfasst werden. In der Schweiz werden SMA-Patienten im Schweizer Register für neuromuskuläre Erkrankungen geführt. In diesem Register waren per 31. Dezember 2019 insgesamt 247 Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfasst, 79 davon mit SMA (<https://www.swiss-reg-nmd.ch>).

Genetik bei Verdacht auf SMA rasch abklären

Klinische Studien zeigen, dass die SMA mithilfe der neuen Medikamente prinzipiell behandelbar ist, auch wenn Langzeitdaten zur Wirksamkeit noch fehlen und die Frage, welche SMA-Patienten von welcher Therapie am meisten profitieren könnten, noch nicht beantwortet werden kann. Eines scheint jedoch bereits klar zu sein: Je früher die Therapie einsetzt, umso besser ist der zu erwartende Erfolg. Bei Verdacht auf SMA sollte man deshalb nicht zögern und umgehend eine genetische Abklärung veranlassen.

Renate Bonifer

Quellen:

Köbel H et al.: CME: Vorteil durch frühen Therapiebeginn bei proximaler spinaler Muskelatrophie. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2018; 20 (5): 30–35.

Schorling DC et al.: Advances in treatment of spinal muscular atrophy – new phenotypes, new Challenges, new for Care. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(1): 1–13.

Interessenlage: Die Autoren der CME-Fortbildung erklären, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit ihrem Beitrag bestehen. Die Autoren des Reviews deklarieren Sponsoring bzw. Beraterhonorare der Herstellerfirmen neuer SMA-Medikamente.