

Gentherapie verspricht Durchbrüche

Innovation. Immer mehr gentherapeutische Verfahren stehen vor einer Zulassung. Sie sind derzeit vor allem dann aussichtsreich, wenn einzelne Gene die Erkrankung verursachen.

VON CHRISTIAN LENOBLE

Rund 80 Prozent der 8000 bekannten seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt oder mitbedingt. Die meisten, rund 95 Prozent, sind bislang nicht heilbar. Als Hoffnungsträger der Zukunft gelten Gentherapien, die den genetischen Defekt in Körperzellen ursächlich behandeln. Sie haben laut Experten wie Claas Röhl, Vorstandsmitglied von Pro Rare Austria, „das Potenzial, die Behandlung seltener Erkrankungen künftig maßgeblich voranzubringen und die Lebensqualität und -erwartung der Patienten entscheidend zu verbessern“.

50-mal auf gutem Weg

Das Tempo des medizinischen Fortschritts ist hoch. Gab es vor zehn Jahren noch so gut wie gar keine Gentherapie, so sind mittlerweile für rund 50 der 8000 Erkrankungen gentherapeutische Ansätze auf einem guten Weg, für eine Handvoll sogar schon weitgehend am Ziel. Bekanntestes Beispiel ist die Gentherapie für die Spinale Muskelatrophie, die – rechtzeitig angewandt – Kindern ein weitgehend normales Leben ermöglicht (siehe Seite F2). Ein anderes Beispiel ist die Bluterkrankheit (Hämophilie). „Die Hämophilie ist eine sehr gute Modellerkrankung für diesen Zugang“, erklärt Cihan Ay von der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie der Universitätsklinik für Innere Medizin I der Med-Uni Wien. „Es wird genetisches Material in die Zellen der Patienten eingebracht. Wir wollen den Schweregrad der Erkrankung transformieren, eine schwere Hämophilie in eine milde Form verwandeln.“ Die Methodik der Genaddition beruht auf dem Ersetzen eines defekten oder fehlenden Gens. Das therapeutische Gen wird mittels eines Vektors in die Zelle eingebracht und übernimmt die Proteinherstellung. Das fehlerhafte Gen bleibt erhalten und kann trotz Gentherapie an die nächste Generation vererbt werden. Die Genaddition ist unter den Gentherapien der am weitesten entwickelte An-



80 Prozent aller seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt. [Getty Images]

satz zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Mutation in einem einzelnen Gen ausgelöst werden. Diese monogenetischen Erkrankungen stellen die größte Gruppe von Erbkrankheiten dar.

Blutstammzellen modifizieren

Zu den seltenen Erkrankungen, bei denen Gentherapien bereits erfolgreich entwickelt und eingesetzt

werden, zählt laut dem European Consortium for Communicating Gene and Cell Therapy Information (EuroGCT) auch die metachromatische Leukodystrophie (MLD), bei der Fettmoleküle nicht abgebaut werden und sich in den Zellen ablagern, insbesondere im Gehirn, im Rückenmark und in den peripheren Nerven. Bei Menschen mit MLD können unter anderem

schwerwiegende sensorische Probleme (Blindheit, Hörstörungen oder der Verlust, Empfindungen wie Berührung, Schmerz oder Wärme wahrzunehmen) und kognitive Probleme wie der Verlust der Gedächtnisleistung auftreten. Krampfanfälle und Psychosen sind bei MLD ebenfalls häufig. Wird kein geeigneter Spender für eine Blutstammzelltransplantation gefunden, besteht die Möglichkeit, eine hybride Gentherapie zum Einsatz zu bringen, die in Europa im Jahr 2020 zugelassen wurde. Dabei werden die eigenen Blutstammzellen des Patienten entnommen, im Labor so modifiziert, dass sie Fettmoleküle abbauen, und dann wieder in den Körper injiziert.

Kopf-Gewitter verhindern

Erfolge mit Gentherapien gibt es auch bei der fokalen Epilepsie, einer seltenen genetischen Epilepsiestörung, bei der die Anfälle nur in bestimmten Hirnregionen auftreten. Bei fokalen Epilepsien versagen Medikamente häufig und haben zudem starke Nebenwirkungen, die Lernen und Gedächtnis beeinträchtigen können. „Vielen Betroffenen können wir leider nicht wirklich gut helfen. Deshalb haben wir einen konzeptionell neuen Therapieansatz entwickelt“, sagt Regine Heilbronn, Leiterin der Arbeitsgruppe Gentherapie an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin und Mitgründerin von EpiBlok Therapeutics. Das 2022 aus der Charité und der Med-Uni Innsbruck gekommene Spin-off arbeitet an einer Gentherapie, die auf das Eiweiß Dynorphin fokussiert, dessen Konzentration bei fokaler Epilepsie oft zu niedrig ist. Das Dynorphin-Gen wird mithilfe eines Genvektors in die betroffenen Nervenzellen eingeschleust, die in der Folge beginnen, den Eiweißstoff zu produzieren. An Mäusen konnten die Wissenschaftler bereits zeigen, dass die Gentherapie sicher ist und nach einmaliger Anwendung epileptische Anfälle mehrere Monate unterdrückt. Nun will man die Therapie gegen das „Gewitter im Kopf“ zur Marktreife bringen.

Forschung. Molekulare Analyse weist Weg zu neuer Behandlung. Erste Studien sind vielversprechend.

Neue Therapieoption für progrediente Sarkoidose

Einen Durchbruch in der Behandlung der Sarkoidose vermeldeten Forscher der Klinik für Dermatologie an der Med-Uni Wien. Sarkoidose ist eine seltene entzündliche Erkrankung, die durch die Bildung von Knötchen (Granulome) gekennzeichnet ist. Diese finden sich primär in der Lunge und der Haut, können aber auch in anderen Organen auftreten. Sarkoidose verläuft häufig unbemerkt und heilt oft von allein aus. In etwa 20 Prozent der Fälle wird sie allerdings chronisch progredient und kann die Funktion betroffener Organe beeinträchtigen. An der Uniklinik für Dermatologie wurden nun Struktur und Ent-

stehung der Granulome auf zellulärer und molekularer Ebene analysiert. „Dabei zeigte sich, dass das Zusammenspiel von Immunzellen und Strukturzellen von entscheidender Bedeutung ist“, berichtet Georg Stary, zweiter stv. Leiter der Uniklinik. Hier spielt das Signal-Protein mTOR eine wesentliche Rolle.

Daraufhin wurde eine Gruppe von Patienten mit chronisch progredienter Sarkoidose einem mTOR-Inhibitor behandelt. Nach viermonatiger Therapie zeigte sich bei sieben von zehn ein Ansprechen, das mindestens eineinhalb Jahre anhielt. Größere Studien sollen folgen.

Erleichterung. Neues Medikament erfordert nur wöchentliche statt tägliche Injektionen.

Verbesserte Behandlung bei genetischem Kleinwuchs

Achondroplasie ist die häufigste Form des – insgesamt seltenen – genetisch bedingten Kleinwuchses. Bei dieser Form sind vor allem die körpernahen Extremitäten betroffen. Folge sind neben einer Erwachsenengröße zwischen 120 und 140 cm diverse Probleme wie knöchernen Fehlstellungen oder Kompression von Nervenbahnen aufgrund von knöchernen Engstellen. Seit wenigen Jahren ist eine Therapie verfügbar, die zwar nicht die genetische Ursache, aber die Auswirkung – einen daueraktiven Signalweg – durch Blockierung desselben bekämpft. Allerdings sind dafür bis zum Ende der Wachstumsphase tägliche Injektionen erforderlich.

An der Uniklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Johannes-Kepler-Universität (JKU) in Linz wird nun mit vier weiteren Zentren ein länger wirksames Alternativmedikament getestet, das nur eine Injektion pro Woche erfordert. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie sind vielversprechend, mit einem zusätzlichen Wachstum von einem Zentimeter pro Jahr ist es ähnlich wirksam wie die tägliche Spritze und kann über Jahre hinweg angewandt einen signifikanten Effekt auf die Körpergröße haben. Weiters hoffen die Forscher, dass die knöchernen Engstellen geweitet werden. Das müssen allerdings erst Langzeitstudien zeigen.

IN KÜRZE

Neue Klassifizierung bringt neue Einsichten

Rund 200 seltene Erkrankungen des Immunsystems haben Forscher des Centers for Molecular Medicine (CeMM), der Max Perutz Labs und des St.-Anna-Kinderspitals in Wien neu klassifiziert. Dabei wurden mithilfe von Netzwerktechnologie komplexe Daten über die molekularen Mechanismen analysiert. So wurden nicht nur bislang entgangene Gemeinsamkeiten verschiedener seltener Erkrankungen aufgedeckt, sondern auch Ähnlichkeiten mit Autoimmunerkrankungen wie CED, MS, Lupus oder Typ-1-Diabetes. Die Erkenntnisse ermöglichen es unter anderem, die Wirkungsweise von Arzneimitteln besser abzuschätzen, und erleichtern so die Entwicklung neuer Therapien.

Seltene Krankheiten kindgerecht erklärt

Auch wenn sie für sich genommen selten sind, findet sich im Durchschnitt in jeder Schulklasse ein Kind, das von einer der rund 8000 bekannten seltenen Erkrankungen betroffen ist. Um diese Kinder im Umgang mit ihrer Erkrankung zu unterstützen, wurde an der Uniklinik für Kinder- und Jugendheilkunde von Med-Uni Wien und AKH das weltweit erste Programm zur Psychoedukation von jungen Patienten und Patientinnen gestartet. Ziel von „Education von Care in RARE“ ist, ein kindgerechtes Informationsmaterial zu erstellen. Das hilft den betroffenen Kindern, ihre Erkrankung besser zu verstehen und den Umgang damit leichter zu erlernen. Zudem gibt es ihnen durch einfache Benennung der Erkrankung das Rüstzeug, diese ihrer Umgebung zu erklären. Das Informationsmaterial erleichtert auch dem Behandlungsteam, die relevanten Informationen verständlich zu vermitteln. Die Materialien werden in allen Einrichtungen, die in die Behandlung seltener Erkrankungen involviert sind, angeboten.

Tipps für Alltag und Arztgespräch

Das Unternehmen AOP Orphan Pharmaceuticals stellt zwei Kurzatgeber als Gratis-Download zur Verfügung: sieben Tipps für Betroffene von chronischen Erkrankungen sowie eine Checkliste für das Arztgespräch. Beide sind mit Blick auf Myeloproliferative Neoplasien (MPN), eine Gruppe seltener, in der Regel chronischer Blutkrebs-erkrankungen, verfasst, sind aber gleichermaßen für Betroffene anderer Erkrankungen hilfreich.

www.mpn.network/checklisten

FOKUS GESUNDHEIT: SELTENE ERKRANKUNGEN

Der Schwerpunkt wurde von der Spezialredaktion unabhängig von Werbekunden erarbeitet.

Redaktion: Andreas Tanzer

E-Mail: andreas.tanzer@diepresse.com

Anzeigen: business@diepresse.com

Gebündelte Expertise für bessere Versorgung

Zentren. Der Weg zu einer bestmöglichen Behandlung und Betreuung seltener Erkrankungen führt über spezialisierte Zentren, die es in Österreich für mittlerweile 13 Familien von seltenen Erkrankungen gibt.

VON CHRISTIAN LENOBLE

Ein Hauptproblem, mit dem Betroffene von seltenen Erkrankungen zu kämpfen haben, liegt in der Natur der Sache: Da seltene Erkrankungen definitionsgemäß bei weniger als fünf von 100.000 Menschen auftreten, haben Mediziner oft keine praktische Erfahrung damit, was die Diagnose oft verzögert, vor allem bei komplexer Symptomatik. Exemplarisch dafür der Fall von Dorothea G., die – wie sie jetzt weiß – an der erblichen Stoffwechselerkrankung Morbus Gaucher leidet, bei der es zu Vergrößerungen der Milz und der Leber, Veränderungen des Blutbildes sowie Knochenschmerzen kommt. Die Gaucher-Krankheit tritt bei ungefähr einem von 40.000 bis 60.000 Menschen auf. Doch mit der richtigen Diagnose ist es noch nicht getan. Ein weiterer Grund, warum es laut Dorothea G. Jahrzehnte dauerte, bis ihre Erkrankung endlich nach dem neuesten Stand der Medizin behandelt wurde: „Die Schwierigkeit lag nicht nur in der späten Diagnose, sondern es fehlten auch danach noch Informationen, um schneller an entsprechende Experten zu gelangen und die seit Jahren bereits verfügbare Therapie zu erhalten.“ Dass solche Verzögerungen heute nicht mehr die Regel sind, liegt an der Schaffung von sogenannten Expertisezentren.

Verstärkter Fokus

Lange Zeit lagen seltene Erkrankungen weder im Interessensfokus von Politik, Medizin, Wissenschaft und Gesellschaft, noch in dem der Industrie. Die Situation änderte sich in Österreich mit der Erstellung des nationalen Aktionsplans für seltene Erkrankungen (NAP.se) durch das Gesundheitsministerium, der 2015 präsentiert wurde. Wesentlicher Eckpfeiler der Umsetzung dieses Aktionsplans ist seither die Designation von Expertisezentren für definierte Gruppen seltener Erkrankungen, von denen es mittlerweile 13 gibt, weitere sollen folgen.

Dabei geht es weniger um neue Strukturen, sondern vielmehr um das Sichtbarmachen bereits bestehender Expertise. Die zertifizierten



In den Expertisezentren ist der aktuelle Wissensstand zu den jeweiligen seltenen Erkrankungen gebündelt. Das macht sie zur wichtigen Anlaufstelle für Betroffene. [Getty Images]

Zentren sollen dafür sorgen, dass Menschen mit seltenen Erkrankungen optimal versorgt werden. Das betrifft Erstdiagnostik, Einstellung von Therapien, Kontrolluntersuchungen oder Hilfeleistung in Notfällen.

Wie (möglicherweise) Betroffene diese Expertise nutzen können, weiß man beim Dachverband der Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen für seltene Erkrankungen, Pro Rare Austria: „Für Patienten, die den Verdacht auf eine seltene Erkrankung haben, sind die erste Anlaufstellen Allgemeinmediziner beziehungsweise Fachärzte. Diese stellen bei Bedarf den Kontakt zu den Expertisezentren her.“

Europaweite Vernetzung

Vernetzung von Expertise ist nicht nur auf nationaler Ebene ein bedeutendes Thema, Ziel ist seit 2015 auch die Eingliederung nationaler Expertisezentren in die europäischen Referenznetzwerke (ERN). Die Rede ist von virtuellen Netz-

werken, an denen Gesundheitsdienstleister in ganz Europa beteiligt sind. Konkret geht es um die Bündelung von Expertise von medizinischen Spezialisten verschiedener Disziplinen, die dafür eine spezielle IT-Plattform nutzen. Das Netzwerk ist laut der EU-Informationenplattform health.ec.europa.eu

INFORMATIONEN

In Österreich gibt es derzeit elf Expertisezentren für seltene Erkrankungen, die auch auf internationaler Ebene vernetzt sind. Sie bündeln die zu den jeweiligen Krankheitsbildern verfügbare Expertise und bieten Zugang zu den jeweils neuesten Therapien und besten Behandlungsmöglichkeiten.

www.gesundheit.gv.at/krankheiten/seltene-krankheiten

Infos zu seltenen Erkrankungen und Überblick über alle einschlägigen Zentren in Europa.

www.orpha.net/de
Selbsthilfegruppen und Unterstützungsangebote:

www.prorare-austria.org.at

nicht nur zwecks Diagnose und Behandlung aktiv, sondern auch in den Bereichen Forschung, Einrichtung von Registern, Entwicklung klinischer Leitlinien sowie dem Wissensaustausch zwischen Gesundheitsfachkräften und Patientenorganisationen. Die ersten 24 ERN wurden 2017 ins Leben gerufen und umfassen mittlerweile fast 1500 spezialisierte Gesundheitseinheiten in mehreren Hundert Krankenhäusern.

„Die Teilnahme am europäischen Referenznetzwerk für seltene Erkrankungen über die nationalen Expertisezentren hat weitreichende positive Auswirkungen“, betonte im Rahmen des Rare-Diseases-Dialogs der Pharmig Academy Gabriela Kornek, ärztliche Direktorin am AKH Wien. „Denn sie öffnen die Tür nach Europa. Eine der Herausforderungen bei seltenen Erkrankungen ist es ja, dass es mitunter in einem Land nur sehr wenige Betroffene gibt. Demzufolge ist das Bündeln von grenzüberschreitendem Know-how zu Krankheiten

und Therapieoptionen hier besonders wichtig.“

Digitale Unterstützung

Damit Menschen mit seltenen Erkrankungen frühzeitig eine gezielte Diagnostik und entsprechende Therapien bekommen, müssen die heimischen Expertisezentren laut Experten noch sichtbar werden. Das wäre für den niedergelassenen Bereich, der die Zuweisungen erstellt, und Betroffene mit unklaren Erkrankungen von großer Bedeutung.

Laut Erwin Rebhandl, Arzt für Allgemeinmedizin und Universitätslektor an der Johannes-Kepler-Universität Linz, können auch Datenbanken wie www.symptomsuche.at oder digitale Tools in der täglichen Praxis eine große Hilfe sein, „um Betroffene rascher zu diagnostizieren, sie an ein spezialisiertes Zentrum zu überweisen und letztlich auch die Primärversorgung nahe dem Wohnort in Kooperation mit spezialisierten Zentren zu unterstützen.“

Spinale Muskelatrophie. Dank innovativer Therapien und eines lückenlosen Screening-Programms ist eine schwere neurodegenerative Muskelerkrankung vom Schicksalsschlag zur behandelbaren Erkrankung mit recht optimistischer Prognose geworden.

Erfolgsgeschichte mit hohem Aufwand

In Österreich leben rund 20.000 Menschen mit einer Muskelerkrankung, mehr als die Hälfte davon sind Kinder und Jugendliche. Zu den häufigsten neuronalen Muskelschwächekrankheiten zählt die Spinale Muskelatrophie (SMA). Die angeborene Erkrankung von Nervenzellen im Rückenmark betrifft etwa eines von 7000 Neugeborenen und bewirkt, dass Impulse nicht mehr an die Muskulatur weitergeleitet werden. Die möglichen Folgen sind schwere motorische Einschränkungen, Muskelschwund, bis hin zur Atemlähmung. Die Schwere des Verlaufs hängt von dem Typ (1 bis 4) ab. Je jünger die Patienten bei Krankheitsbeginn sind, desto schwerer der Verlauf.

Wirksame Therapien

Bis vor wenigen Jahren gab es für SMA – wie für rund 90 Prozent aller seltenen Erkrankungen – keine medikamentöse Behandlung. 2017 wurde erstmals eine wirksame Therapie für SMA in Europa zugelassen. Das Medikament wird zu-

nächst alle zwei Wochen, später dann zweimal im Jahr, ins Rückenmark injiziert. Seit 2020 gibt es auch in Österreich die Zulassung für eine Gentherapie. Diese wird betroffenen Babys und Kleinkindern als einmalige Infusion verabreicht – und war bei ihrer Einführung mit zwei Millionen Euro pro Patient das weltweit teuerste Medikament. Seit 2021 ist zudem die erste orale Therapie für SMA zugelassen. Was allen Therapien gemein ist: Die Erfolgsaussichten hängen von einem frühen Therapiestart ab.

„Die Ergebnisse der Zulassungsstudien sowie Real-Life-Daten aller bisher zugelassenen Therapien für SMA kommen zum gleichen Schluss: Ein früher Therapiebeginn führt zu besseren Ergebnissen. Eine frühe Diagnose ist somit wesentlich“, sagt Günther Bernert, Neuropädiater und Präsident der Österreichischen Muskelforschung. Die Grundlage für eine frühzeitige Diagnose wurde im Juni 2021 mit dem flächendeckenden Neugeborenen-Screening für SMA



Das Schicksal, als Kind im Rollstuhl zu landen oder gar früh zu versterben, kann Kindern mit SMA bei raschem Therapiebeginn erspart werden. [Getty Images]

geschaffen, das in das seit Jahrzehnten in Österreich etablierte Neugeborenen-Screening integriert wurde, das vor allem auf seltene Stoffwechselerkrankungen fokussiert. „Beim Neugeborenen-Screening gehört Österreich zu den führenden Ländern. Wir testen auf fast 30 seltene Erkrankungen“, betont Susanne Greber-Platzer, Leiterin der Univ. Klinik für Kinder- u.

Jugendheilkunde am AKH Wien und des Neugeborenen-Screening-Programms. Die Analyse erfolgt aus Blutropfen auf einer Filterkarte, die allen Neugeborenen durch einen kleinen Stich in die Ferse entnommen werden.

Erfolge beim Screening

Bereits im ersten Jahr zeigten sich die Erfolge. So wurde bei 13 Neuge-

borenen jener Gendefekt entdeckt, der für die SMA verantwortlich ist. Die Experten gehen davon aus, dass in diesem Zeitraum alle Neugeborenen mit SMA in Österreich erfasst wurden, auch die mit leichteren Formen. Alle schwer betroffenen Kinder konnten innerhalb der ersten drei Lebenswochen die wirksame Therapie erhalten. Laut der Österreichischen Muskelforschung waren unter den 13 Neugeborenen neun Kinder, die ohne die entsprechende Therapie nie das freie Gehen erreicht hätten und vorzeitig verstorben wären. Auch die anderen vier Kinder wären ohne Therapie schwer gehbeeinträchtigt oder gar nicht mobil.

Wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings ein Hinweis auf eine Erkrankung gefunden, werden die spezialisierten Zentren in den Bundesländern informiert. Diese nehmen mit den Eltern Kontakt auf. Nach genauer Abklärung kann so je nach Erkrankungsschwere sofort mit der geeigneten Therapie begonnen werden. (cle)