

Artikel

I have a dream ...

Expertise für seltene Erkrankungen in Österreich - medizinische Standortsicherung gefragt (am Beispiel Usher Syndrom)

Von Mag. Dominique Sturz, Gründerin der Usher Initiative Österreich und Vorsitzende Stv. des Forums für Usher Syndrom, Hörsehbeeinträchtigung und Taubblindheit

Usher Syndrom

Usher Syndrom ist eine erblich bedingte seltene Erkrankung, welche kombinierten Hörsehbeeinträchtigung unterschiedlichster Ausprägung je nach Lebensalter und Subtyp zur Folge hat. Sie geht oft auch mit einer Gleichgewichtsstörung einher und ist häufigste Ursache für hochgradige Hörsehbeeinträchtigung und Taubblindheit (in mehr als 50 % der Fälle). Derzeit sind 14 Verursacher-Gene identifiziert, die Detektion von weiteren wird erwartet. Mit zunehmender Frühdiagnostik und höherer Erfassungsrate spricht man neuerdings von 16 bis 20 Betroffenen pro 100.000 Einwohner (Prof. Reginald Bittner, MedUniWien, 2016), also an die 1.200 Menschen in Österreich.

In Österreich nicht bekannt, oft nicht erkannt und nicht erfasst – mangels Expertise

Die Erkrankung verläuft progredient und ist von fortschreitendem Hör- und Sehverlust gekennzeichnet. Kinder mit Usher Syndrom werden entweder taub (Subtyp 1) oder schwerhörig (Subtyp 2 und 3) geboren, die Sehstörung (Netzhautdegeneration durch RP – Retinopathia pigmentosa) tritt im frühen Kindesalter (Usher 1) oder in der Jugend (Usher 2 und 3) auf. Sie ist durch Nachtblindheit gekennzeichnet – diese ist das erste erkennbare Symptom der RP – und durch Abnahme der Sehschärfe (Visusverlust) sowie durch eine Gesichtsfeldeinschränkung, die im mittleren oder späteren Erwachsenenalter zum sogenannten Tunnelblick und zur (Nahezu-) Erblindung führt. Manchmal bleibt ein kleiner zentraler Sehrest erhalten, der auch in hohem Alter mit stark vergrößernden Hilfsmitteln noch zum Lesen genutzt werden kann. Oft aber auch nicht.

Während der Hörstörung mit Hörgeräten oder Hörprothesen (Cochlea Implantat) begegnet werden kann – hier gibt es übrigens ausgezeichnete Expertise in Österreich – und/oder andere Kommunikationsformen wie Gebärdensprache, taktile Gebärdensprache oder Lormen verwendet werden können, sind Therapien für den fortschreitenden Sehverlust in den USA und in Europa (nicht in Österreich) noch in Entwicklung und im Stadium klinischer Studien mit Patienten. Nur dies weiß in Österreich kaum jemand!

Artikel

Die Diagnose der Netzhauterkrankung Retinopathia Pigmentosa (abgekürzt RP), welche in Kombination mit der Hörstörung auf Usher Syndrom hinweist – die gesicherte Diagnose ist erst mittels Gentest möglich – erfolgte in Österreich bis vor kurzem oft gar nicht oder nur zufällig, wie im Falle unserer Familie. Trotz der bekannten Symptome Nachtblindheit, Gesichtsfeldverlust und ein (durch Brille nicht korrigierbarer) Verlust der Sehschärfe, trotz regelmäßiger Augenuntersuchungen und Schieltrainings ab dem Kindergartenalter wurde die RP erstmals vom Augenoptiker bei den Voruntersuchungen zum Anpassen von Kontaktlinsen im Alter von 9 Jahren im Jahr 2005 erkannt und später von einer Netzhautspezialistin bestätigt. Dabei wäre eine gesicherte Diagnose mittels Gentest gleich nach Feststellung der Hörstörung so einfach! Hier kommt dem mit Hörstörungen befassten HNO-Experten eine Schlüsselrolle zu. An ihm liegt es, zur Abklärung der Ursache der Hörstörung zur molekulargenetischen Abklärung zu überweisen, eine syndromale Hörstörung zu detektieren und gegebenenfalls mit kundigen Netzhautspezialisten zusammenzuarbeiten. Ebenso sind die Augenfachärzte gefordert, bei Auffälligkeiten an der Netzhaut einen Gentest zu veranlassen. Wir gehören übrigens zu jenen Familien, die für eine molekulargenetische Abklärung noch kämpfen mussten, die Diagnose wurde 2012 per genetischem Befund bestätigt. Da ändert sich glücklicherweise gerade etwas, mittlerweile gibt es eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit (Augen/HNO/Genetik, siehe <https://usher-taubblind.at/fachaerzte-2/>).

Anbindung an internationale Expertise

Mangels entsprechender Fachkenntnisse über Usher Syndrom in Österreich war also internationales Networking gefragt, das Ergebnis: ein Netzwerk von Patientenvertretungen, Experten aus Medizin und Forschung in Europa und den USA, sowie Fachkenntnisse über Mechanismen, Erscheinungsformen und Verlauf der Erkrankung und viel wichtiger: über Therapieentwicklung und klinische Studien!

Für Aufsehen sorgt der Launch der sogenannten ERNs (Europäische Referenznetzwerke) für unterschiedliche Rare Disease Bereiche, so auch für Eye (Augenheilkunde) im Rahmen eines Europaprojektes. Hier findet man bemerkenswerterweise an die 30 Zentren für Rare Eye Disease: 6 in Italien, 5 in Frankreich, 4 in Deutschland, je 3 in den Niederlanden und Großbritannien, je eines in Belgien, Tschechien, Dänemark, Estland, Lettland, Litauen, Polen und Portugal. Allein Österreich steht ohne da, fragt sich, wo wohl die Standorte für klinische Studien in Europa sein werden?? Oder wo sie nicht sein werden??

Dabei gibt es mehrere sehr spannende Forschungsfelder im Rare Eye Disease Bereich und im Kampf gegen Erblindung:

Netzhautzellen aus dem Labor? Gentherapie? Medikamente ins Auge? Sehprothesen?

Vielversprechend sind insbesondere Stammzelltherapie und Gentherapie: In 10 oder 15 Jahren sollte die Wiederherstellung des Sehvermögens laut amerikanischen Wissenschaftlern vielleicht nicht zur Gänze aber zumindest teilweise möglich sein:

Artikel

Stammzelltherapie - klingt spektakulär, ist es auch!

Das Spektakuläre daran: eine Stammzelle kann durch Zugabe des entsprechenden Gens in vitro in jede beliebige Körperzelle „ausdifferenziert“ werden, es können also Zellen – so auch Netzhautzellen – durch entsprechende Programmierung gezüchtet, dann an entsprechender Stelle implantiert werden und abgestorbene Netzhautzellen ersetzen.

Das Besondere und Neue daran: man verwendet dafür Hautzellen, die dem Patienten entnommen, in vitro in Stammzellen „rückentwickelt“ und dann ebenfalls in vitro in unserem Fall in Netzhautvorläuferzellen ausdifferenziert werden. Man spricht hier von induzierten pluripotenten Stammzellen (ipSC – induced pluripotent Stem Cells). Pluripotent – mit dem Potenzial, sich in jede Zelle zu entwickeln.

In Verruf ist nämlich die Stammzellentherapie in anderen medizinischen Bereichen (Krebsforschung) dadurch geraten, dass bis vor kurzem embryonale Stammzellen (hESC – human Embryonic Stem Cells) verwendet wurden, deren Gewinnung ethisch bedenklich und daher sowohl für Forschungszwecke als auch für einen flächendeckenden Einsatz als Therapie ungeeignet ist. Dieses Problem ist nun gelöst.

Und wie weit ist man hier konkret? In Iowa/USA werden interessierten Usher Patienten Hautzellen entnommen, von der Entnahme dieser bis zur Ausdifferenzierung zu transplantationsreifen Netzhautvorläuferzellen dauert es ca. zwei Jahre, dieses Verfahren kann nun allerdings durch eine neue Methode der Programmierung deutlich verkürzt werden. Die gesunden Netzhautvorläuferzellen sollen dann in die Netzhaut der Patienten implantiert werden.

In Japan wurden 2014 erstmalig aus Stammzellen „hergestellte“ Retinalzellen einer AMD Patientin eingesetzt (AMD –altersbedingte Makuladegeneration, also auch eine Netzhautdegenerationserkrankung, die allerdings wesentlich weiter verbreitet ist, als das Usher Syndrom, und insbesondere die ältere Bevölkerung betrifft). Es gab keine Abstossungsreaktionen und keine anderen negativen Nebeneffekte, das ist ein sensationeller Durchbruch, diese Ergebnis wurde Mitte 2016 veröffentlicht, die Dauerhaftigkeit der Wirksamkeit und Funktionalität werden in einer weiteren klinischen Studie ermittelt.

In Kalifornien wurde 2015 zu einer klinischen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Stammzellentherapie aufgerufen. Per einmaliger Injektion werden aus Stammzellen „hergestellte“ Netzhautvorläuferzellen ins Auge von RP Patienten eingebracht (RP – Retinopathia pigmentosa, diese ist bei Usher Patienten für die Netzhautdegeneration verantwortlich). Erstes Ergebnis: die Sicherheit ist gewährleistet, eine Weiterführung ist in Planung.

Es darf also weitergemacht werden, bis zur Therapiereife müssen allerdings noch alle Phasen der klinischen Studien (Sicherheit und Wirksamkeit) sowie die Zulassung als Therapieform durch die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) und bei uns in Europa durch die EMA (European Medicines Agency) durchlaufen werden ...

Artikel

Dies gilt natürlich für alle in Entwicklung befindlichen Therapieformen. So auch für die nicht minder spektakuläre

Gentherapie

Usher Syndrom und viele andere Netzhauterkrankungen sind genetischer Ursache. Bei der sogenannten kausalen Gentherapie wird vereinfacht gesagt das mutierte Gen „überlistet“, indem das korrekte Gen per Trägersubstanz unter die Netzhaut injiziert wird und so durch ein nicht mehr fehlerhaft gesteuertes Programm normale Prozesse in der Netzhaut ablaufen lässt. So werden die Netzhautdegeneration und der, damit verbundene fortschreitenden Sehverlust in jedem Fall einmal gestoppt, teilweise sogar rückgängig gemacht.

Sehr erfolgreich ist dies bspw. im Falle der LCA (Leber'sche kongenitale Amaurose), einer Netzhauterkrankung, die schon von Geburt an oder im sehr frühen Kindesalter zur Erblindung führt und für die das RPE65 Gen verantwortlich ist. Hier befindet man sich im Stadium der Zulassung zur Therapie (USA).

Der Erfolg dieser Studie (deutliche Verbesserung des Sehvermögens!) gilt als Modell für die Gentherapie aller anderen bekannten Mutationen bei Netzhautdegenerationserkrankungen. Diese Therapieform stellt auch die einzige kausale Therapie dar, beseitigt sie doch die Ursache für das Absterben der Sehzellen, zumindest vorübergehend: bei den Studienteilnehmern wurde nach einigen Jahren eine neuerliche Abnahme des Sehvermögens festgestellt, die Verabreichung einer weiteren Injektion wird evaluiert.

Klinische Gentherapiestudien laufen derzeit auch zu Usher 1b (letztere sogar in Europa, nämlich parallel zu Portland/USA am Pariser Institut de la Vision), zu Usher 2a in Boston/USA und in Nijmegen/Niederlande, zu anderen Netzhauterkrankungen wie AMD, Morbus Stargard, Choroideremie usw. in den USA, in London und Paris, Grundlagenforschung zu Usher 1c in Deutschland, um die wichtigsten zu nennen.

Voraussetzung für die kausale Gentherapie (und für jede andere zukünftige Therapieform auch) ist eine molekulargenetische Abklärung, die das Verursachergen mittels Gentest ermittelt. Hiermit wird auch die zentrale Bedeutung des Gentests ersichtlich: dieser dient nicht nur der gesicherten Diagnose und dem Ausschluss anderer syndromaler Erkrankungen, die ähnliche Symptome wie das Usher Syndrom aufweisen (z.B. Refsum Syndrom), und damit der sofortigen Klarheit und Einleitung der richtigen Schritte hinsichtlich Hilfsmittel, Behandlung, Beratung etc., sondern insbesondere der Erforschung der Erkrankung: Erscheinungsform je nach Mutation, Verlauf, Prognose und nicht zuletzt der Therapieentwicklung. Und außerdem, von enormer Wichtigkeit: eine Teilnahme an klinischen Studien und Zugang zur Therapie sind nur mit genetisch belegter Diagnose möglich, da diese die einzige eindeutige Diagnostik darstellt, eine Diagnose auf Grund der klinischen Symptome allein ist nicht eindeutig genug!!

Artikel

Ein Gentest bedeutet für den Patienten geringen Aufwand, eine Blutabnahme genügt. In Österreich wird eine molekulargenetische Abklärung mit Überweisung durch den Augenarzt an der Med Uni Wien (Angewandte Anatomie) und an der Med Uni Innsbruck (Genetische Beratungsstelle) durchgeführt.

Eine Sonderform der Gentherapie ist die sogenannte Optogenetik, bei welcher (derzeit in vitro) Netzhautzellen durch genetische Programmierung die Funktion von Photorezeptorzellen übernehmen.

Pharmakologischer Ansatz, Elektrostimulation, Sehprothesen

Während Stammzellentherapie den Ersatz abgestorbener Sehzellen und Gentherapie das Stoppen des Absterbens von Sehzellen ermöglicht, stellen medikamentöse Therapie und Sehprothesen einen vergleichsweise unspektakulären und dennoch nicht unbeachtlichen Beitrag zur Behandlung von Netzhautdegenerationserkrankungen dar.

Z.B. schützen in das Auge eingebrachte neurotrophe Faktoren (CNTF – ciliary neurotrophic factors) Netzhautzellen vor dem Zelltod, eine klinische Studie hierzu läuft in Paris, eine weitere in den USA. Des Weiteren wird erprobt, inwieweit die Zufuhr von Medikamenten die Netzhautdegeneration verlangsamt oder stoppt. Und Antioxidantien (hochdosiertes Vitamin A) und Lyzeum Barberum (Gojibeerenextrakt) sollen ebenfalls das Absterben der Sehzellen verlangsamen.

Ebenso ist laut einer in Deutschland geführten Studie nach transkornealer Elektrostimulation eine Visusverbesserung durch bessere Durchblutung der Netzhaut und Aktivierung relevanter Gene zu verzeichnen.

Sehprothesen funktionieren ähnlich wie Cochlea Implantate und vermitteln im derzeitigen Entwicklungsstadium Seheindrücke, welche das Erkennen einer Tür, eines hellen Gegenstands auf einem Tisch oder sehr großer heller Buchstaben auf dunklem Hintergrund, also eine grobe Orientierung und eine gewisse Autonomie für Blinde ermöglichen.

Sie wurden in den USA (ARGUS II, bereits ca. 100 Mal implantiert) und in Tübingen (Retina Implant, in Deutschland bereits als Therapie zugelassen und mehrfach implantiert) entwickelt. Kürzlich wurde sogar in Österreich je ein Exemplar an der Uniklinik Innsbruck und an der Wiener Rudolfstiftung implantiert.

Wir können jedenfalls davon ausgehen, dass es demnächst auch eine Therapie geben wird, die den fortschreitenden Sehverlust stoppt und vielleicht sogar das Sehvermögen (teilweise) wiederherstellt, diese ist zum Greifen nah! Eine ganze Heerschar von Wissenschaftlern sucht nach einer Lösung, das ist sehr motivierend!

Artikel

I have a dream...

Meine Vision ist, dass es in Österreich (und überall auf der Welt) entsprechende Usher Expertise gibt, Usher Syndrom bereits im Kleinkindalter richtig erkannt und mittels Gentest eindeutig diagnostiziert wird, dass die Patienten richtig und behutsam über die Erkrankung und ihre Auswirkungen auf ihr Leben und vor allem über zukünftige in Entwicklung befindliche Therapieoptionen aufgeklärt und, wenn gewünscht, klinischen Studien zugeführt werden. Ich will, dass alle Patienten Zugang zu den Therapieoptionen erhalten, gleich, ob diese in Österreich oder einem anderen Land verfügbar sind.

Und ich will, dass die Gesundheitspolitik ihrer Aufgabe gerecht wird und die entsprechenden Rahmenbedingungen schafft und die Aufklärungsarbeit nicht den ohnehin schon sehr geforderten Patienten überlässt, wie es beim Usher Syndrom und bei anderen seltenen Erkrankungen derzeit leider noch der Fall ist.

Im Idealfall wird die Forschung budgetär besser ausgestattet, damit Expertiseaufbau und Therapieentwicklung schneller von statten gehen. Dem Gesundheits- und dem Sozialressort sollten ebenfalls einerseits mehr finanzielle Mittel zur Verfügung stehen, andererseits sollten sie eindeutig zentral gesteuert sein, damit sich z.B. Patientenvertreter (und alle anderen involvierten Player) nicht am Kompetenzschengel Österreichs ausbluten und unnötigerweise an mangelnden zeitlichen und budgetären Ressourcen scheitern. Und die Designation von nationalen Expertisezentren und deren Anbindung an die europäischen Referenznetzwerke sollte oberste Priorität erhalten, bevor es zu spät und der ehemals hervorragende Medizinstandort Österreich endgültig weit abgeschlagen ist.