

- ▶ Die Durchführung von **Kinderarzneimittelstudien in Österreich** ermöglicht schwer kranken Kindern und Jugendlichen den Zugang zu Therapieinnovationen.
- ▶ Für die seltene angeborene **spinale Muskelatrophie** steht seit Kurzem ein wirksames **Antisense-Oligonukleotid-basiertes Medikament** zur Verfügung.



Strategische Allianzen

Kinder und ihre Arzneimittelbedürfnisse

Redaktion: Dr. Eva Maria Riedmann

OKIDS, die Organisation für Kinderarzneiforschung und EUPATI, die Europäische Patientenakademie für therapeutische Innovation, betonten anlässlich des ersten OKIDS-EUPATI-Kongresses zum Thema „Strategische Allianzen für Kinderarzneimittel“ Mitte November die elementare Bedeutung der Arzneimittelentwicklung für Kinder und Jugendliche.

Kinderstudien wichtig und richtig

Geprüfte Kinderarzneimittel und richtige Darreichungsformen sowie dem Alter angepasste Dosierungen sind ein Recht der Kinder und Jugendlichen. Sie sind Voraussetzung, um sichere Wirkung und minimale bis keine Nebenwirkungen zu gewährleisten. Mangels spezifischer Zulassungen für Kinder müssen Medikamente des Erwachsenenbereiches jedoch nach wie vor oft bei Kindern eingesetzt werden – zu oft, waren sich die Organisatoren des Kongresses und teilnehmende Experten einig. Eine solche „Off-label“-Behandlung erfolge in der Neonatologie z. B. bei 90 % aller Arzneimittelanwendungen, die Medikamentensicherheit und Wirkung seien nicht ausreichend durch wissenschaftliche Daten belegt. „In meinem Spezialbereich, der Betreuung von Kindern mit seltenen angeborenen Stoffwechselstörungen, können die Patienten oft nur über die Teilnahme an Studien zu neuen Medikamenten kommen“, berichtete Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Sperl, Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (Uniklinikum Salzburg). Die Durchführung von Kinderarzneimittelstudien in Österreich sei deshalb ganz entscheidend. Dieser Meinung schloss sich auch Univ.-Prof. Dr. Christina Peters (St. Anna Kinderspital, Wien) an. „Eine Studie durchzuführen bedeutet, ein gemeinsames Konzept zu haben, die-



ses von der Ethikkommission prüfen zu lassen und es dann umzusetzen. Alle Schritte sind akribisch zu dokumentieren, die Ergebnisse – sowohl Erfolge als auch Misserfolge – sind gemeinsam zu kommunizieren“, erklärte Peters. Einzelheilversuche, deren Ergebnisse der Öffentlichkeit nicht in wissenschaftlicher Art und Weise bekannt gegeben würden, lehnte sie dagegen ab.

Peters lobte den Standort Österreich dafür, dass – obwohl ein kleines Land – die Möglichkeit bestehe, so gut wie alle Kinder mit malignen Erkrankungen, aber auch viele Kinder mit anderen Erkrankungen, wissenschaftlichen Prüfungen zuzuführen. Die Kooperation zwischen behandelnden Ärzten, Ethikkommissio-

nen und Arzneimittelbehörden bezeichnete sie als ausgezeichnet: „Wir sind auf einem guten Weg.“

Gemeinsam stärker

Ein wichtiger Partner bei der Planung, Einreichung und Durchführung klinischer Studien für Kinder ist die 2013 gegründete Organisation OKIDS, deren erklärtes Ziel es ist, vermehrt kindgerechte Medikamente zu entwickeln und innovative Medikamente in Österreich frühzeitig zur Verfügung zu stellen. OKIDS stellt an einzelnen Standorten Personal zur Beratung und Unterstützung der Studienanbahnung sowie der Durchführung zur Verfügung. Behand-

lungsteams vor Ort profitieren insbesondere von der Bereitstellung von Study Nurses zur Abwicklung aufwändiger Studienaufgaben. OKIDS macht den Forschungsstandort Österreich attraktiver für die pharmazeutische Industrie durch Know-how, vernetzte Strukturen und beschleunigte Abläufe. Das OKIDS-Netzwerk ist an 5 Standorten in den Koordinierungszentren für klinische Studien an den Medizinischen Universitäten Wien, Innsbruck, Graz, Salzburg und am St. Anna Kinderspital verortet.

Univ.-Prof. Dr. Ruth Ladenstein (St. Anna Kinderspital, Wien), Geschäftsführerin von OKIDS, präsentierte beeindruckende Zahlen: In den vier Jahren seit Gründung des Netzwerkes wurden 78 Machbarkeitsprüfungen für 35 Industriepartner durchgeführt. 104 Studien in 35 pädiatrischen Erkrankungen (23 nichtmaligne und 12 maligne Indikationen) wurden von OKIDS-Mitarbeitern unterstützt; davon waren 37 Studien von OKIDS initiiert. „Uns ist es wichtig, möglichst viele Kinderarzneimittelstudien nach Österreich zu holen, denn Studien bedeuten Innovation, und Innovation bedeutet Hoffnung“, so Ladenstein.

Patienten ins Boot holen: 2016 unterzeichnete OKIDS ein *Memorandum of Understanding* mit EUPATI. Die Europäische Patientenakademie für therapeutische Innovation vermittelt Patienten bzw. Patientenvertretern umfassendes Wissen über die Arzneimittelentwicklung, damit diese eine aktive und gestalterische Rolle in der Forschung und Entwicklung einnehmen können. Wie Ing. Claas Röhl, EUPATI Fellow und Mitglied der EUPATI-Landesplattform Österreich, berichtete, sind die Absolventen des EUPATI-Patientenexperten-Trainings stark gefragt als gut informierte Fürsprecher, Berater und Partner, z. B. in klinischen Studien, gegenüber Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen.

Hoffnung für SMA-Patienten

„Muskelerkrankungen sind in Summe gar nicht so selten, jede einzelne ist jedoch ein wenig anders, was den genetischen Hintergrund und Verlauf betrifft“, erklärte Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Bernert (SMZ Süd, Wien). Für die seltene angeborene spinale Muskelatrophie (SMA) steht seit Kurzem ein wirksames Medikament zur Verfügung. Die SMA ist ein Muskelschwund, der durch einen fortschreitenden Untergang von motori-

„Uns ist es wichtig, möglichst viele Kinderarzneimittelstudien nach Österreich zu holen, denn Studien bedeuten Innovation, und Innovation bedeutet Hoffnung.“

Univ.-Prof. Dr. Ruth Ladenstein

schen Nervenzellen im Vorderhorn des Rückenmarks verursacht wird. Die Erkrankung tritt selten auf (1/10.000 Geborene). Der Rückgang dieser sogenannten 2. Motoneurone bewirkt, dass Impulse nicht an die Muskeln weitergeleitet werden. Lähmungen mit den Charakteristika Muskelschwund (Atrophie) und verminderte Muskelspannung sind die Folge. Sind Hirnnerven betroffen, kommt es zusätzlich zu Einschränkungen der Schluck-, Kau- und Sprechfunktionen. In diesem Fall spricht man von einer spinobulbären Muskelatrophie Typ Kennedy (SBMA) oder einer progressiven Bulbärparalyse.

Die SMA wird in verschiedene Schweregrade von Typ I bis IV eingeteilt, wobei die schweren Formen laut Bernert am häufigsten zu erwarten sind. Beim Typ I – der schwersten Form – wird das freie Sitzen per definitionem nie erlernt, die Erkrankung beginnt meist in utero oder während der ersten 3 Lebensmonate, und der Tod tritt meist (in über 90 % der Fälle) in den ersten beiden Lebensjahren durch Ateminsuffizienz oder Infektion ein.

Mit einem Trick zum Erfolg: Zwar gab es eine stetige Verbesserung in der Betreuung und damit in der Lebensqualität dieser Kinder, den entscheidenden Fortschritt in der Behandlung brachte jedoch die Entwicklung und Zulassung des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen (Spinraza®). Das seit Juni 2017 in der EU zur Behandlung der SMA zugelassene Arzneimittel benutzt dabei eine Art Trick: Ein Defekt im Gen SMN1 ist bei SMA-Patienten normalerweise dafür verantwortlich, dass das für das Überleben der Motoneurone notwendige Protein „Survival Motor Neuron“ (SMN) nicht ausreichend gebildet wird. Auf demselben Chromosom liegt ein ähnliches, jedoch weitgehend inaktiviertes Gen SMN2. Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen vermag die Genexpression von SMN2 deutlich zu erhöhen, mit dem Ergebnis, dass sich auch die Symptomatik der Erkrankung verbessert.

Studien mit Nusinersen mussten aufgrund guter Ergebnisse vorzeitig abgebrochen werden, wie Bernert erläuterte: „Das Ergebnis unter der neuen Therapie war dramatisch besser als

der natürliche Verlauf. Die Unterschiede zwischen Kindern, die mit dem neuen Medikament behandelt wurden und jenen, die Placebo erhielten, waren so gravierend, dass die Studien geöffnet und alle Patienten unverblindet mit Nusinersen weitertherapiert wurden.“

Bei den bisher behandelten Kindern gehen die Verläufe deutlich über das „Erwartbare“ hinaus, wie Bernert berichtete. „Die Kinder werden nicht nur über ihren 2. Geburtstag hinaus leben, sie werden auch sitzen, sich aufrichten und vielleicht auf die Knie kommen können.“ Je früher mit der Therapie begonnen wird, desto besser. „Ideal wäre es, die Kinder zu behandeln, noch bevor sie eindeutige Symptome zeigen“, sagte Bernert. Eine Früherkennung durch genetisches Screening wäre technisch möglich, wenngleich sehr aufwändig.

Als Nachteile der Behandlung nannte Bernert zum einen die Art der Verabreichung, zum anderen die hohen Kosten. Nusinersen muss mittels Lumbalpunktion in den Liquorraum eingebracht werden. Nach einer Aufsättigungsphase mit 4 Behandlungen in engem zeitlichem Abstand sind 3 Therapien pro Jahr notwendig. In diesem Kontext sei es wichtig, dass die Kinder keine zunehmenden Ängste vor der Therapie entwickeln, warnte Bernert.

Die ohnehin teure Therapie muss stationär verabreicht werden und verursacht dadurch nicht unerhebliche zusätzliche budgetäre Belastungen für die einzelnen Standorte bzw. die Trägergesellschaften (und damit die Bundesländer). Trotz dieser Herausforderung sei man mittlerweile in allen Bundesländern so weit gekommen, diese Therapie anbieten zu können, zeigte sich Bernert zufrieden. In Österreich sind aktuell 16 Kinder mit SMA in Behandlung, 11 davon in Wien. ■

Quelle: OKIDS-EUPATI-Presskonferenz: „Strategische Allianzen für Kinder und ihre Arzneimittelbedürfnisse“. 15. 11. 2017, Wien



Dr. Eva M. Riedmann ist Fachredakteurin im MedMedia-Verlag, Schwerpunkte Innere Medizin und Dermatologie