

Leukonet: Evidenz für neue Therapien bei seltenen ZNS-Erkrankungen

Das Konzept der Evidenzbasierten Medizin (EBM) sieht vor, dass sämtliche Therapien, bevor sie beim Menschen zum Einsatz kommen, ihre Wirksamkeit in großen klinischen Studien unter Beweis stellen. Diese Forderung ist bei seltenen Erkrankungen aufgrund der geringen Patientenzahl jedoch kaum zu erfüllen. Um die Datenlage für die Leukodystrophien zu verbessern - eine Gruppe neurologischer Erkrankungen, an denen in Deutschland nur wenige Menschen leiden – wird vom Bundesministerium das bundesweite Experten-Netzwerk Leukonet gefördert. Koordiniert wird dieses im klinischen Bereich von Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann von der Universitätskinderklinik Tübingen sowie Prof. Volkmar Gieselmann, einem Grundlagenwissenschaftler an der Universität Bonn.



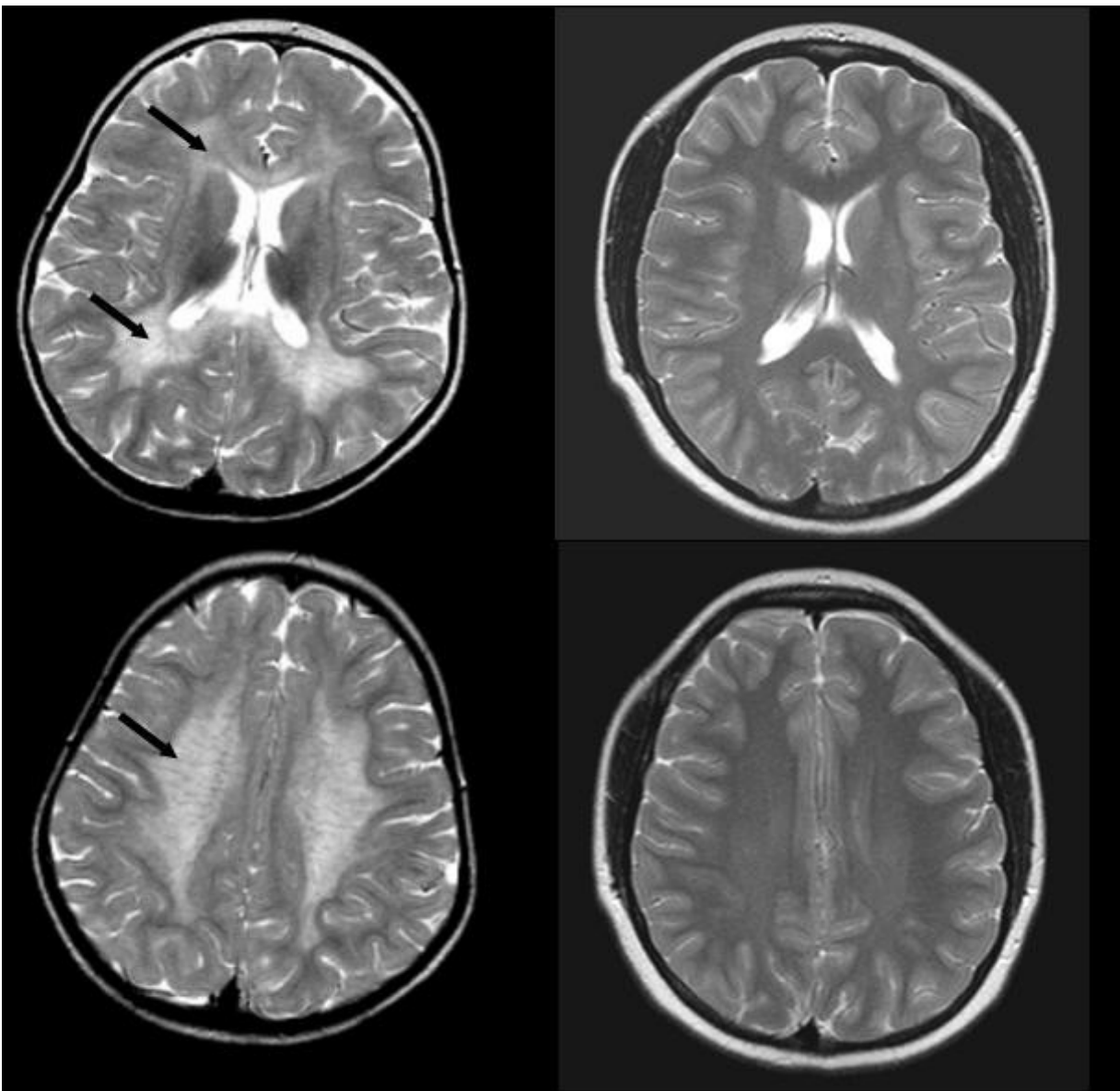
Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann (li.) von der Universitäts-Kinderklinik Tübingen erforscht gemeinsam mit ihren Mitarbeiterinnen Dr. Birgit Kustermann-Kuhn (Mitte) und Dr. Christiane Kehrer den natürlichen Krankheitsverlauf der Metachromatischen Leukodystrophie (MLD).

© Leukonet

Randomisierte kontrollierte Studien sind nach dem Konzept der Evidenzbasierten Medizin der Goldstandard, wenn es um die Wirksamkeitsbewertung von neuen Medikamenten und Therapien geht. Für seltene Erkrankungen sind diese Forderungen jedoch kaum zu erfüllen, weil die Patientenzahlen für eine verlässliche statistische Auswertung nicht ausreichen. So auch bei den Leukodystrophien, einer Gruppe genetisch bedingter Stoffwechselkrankheiten, bei denen die weiße Substanz (Myelin) des Gehirns und Rückenmarks betroffen ist, und an denen in Deutschland nur schätzungsweise 2.000 Menschen leiden.

„Der gemeinsame Nenner bei den Leukodystrophien ist die Bildgebung, wo sich in der MRT im Bereich des ZNS deutliche Auffälligkeiten zeigen“, so Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann, die als Ärztliche Direktorin an der Universitätskinderklinik Tübingen die Abteilung Neuropädiatrie leitet. In ihrem klinischen Verlauf hingegen zeigen die verschiedenen Formen der Leukodystrophien zum Teil erhebliche Unterschiede. „Typischerweise steht am Anfang der Verlust bereits erworbener motorischer Fähigkeiten, insbesondere wenn die Erkrankung schon beim Kleinkind anfängt“, so die Kinderärztin. So zeigen Kinder, die bereits laufen konnten, plötzlich Gangunsicherheiten oder verlieren ihre Gehfähigkeit wieder komplett. Später folgen dann meist deutliche Einschränkungen im Bereich der kognitiven Fähigkeiten sowie Seh-, Sprach- und Bewusstseinsstörungen. Die betroffenen Kinder versterben oft sehr früh.

Verbesserte Datenlage



Leukodystrophien wie die MLD sind durch einen Myelinabbau im ZNS charakterisiert. Die MRT-Aufnahmen links zeigen die krankhaften Veränderungen im Marklager (siehe Pfeile) – die Aufnahmen rechts stammen von einer gesunden Kontrollperson.

© Krägeloh-Mann

Um die durch einen Myelinabbau charakterisierten Leukodystrophien systematisch erforschen zu

können, wurde in Deutschland 2002 das Netzwerk Leukonet gegründet. Die Förderung seitens des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) läuft im nächsten Jahr zwar aus. „Danach setzen wir unsere Arbeit im Rahmen von LeukoTreat – einem EU-Projekt, das vor Kurzem angelaufen ist – aber nahtlos fort“, berichtet die Ärztliche Direktorin.

Wie wichtig es ist, bei derart seltenen Erkrankungen die Patienten national – wenn nicht sogar international – zu erfassen, zeigen die Zahlen zur Metachromatischen Leukodystrophie (MLD). Bei dieser handelt es sich um eine sehr seltene Form der Leukodystrophie, die durch eine Mutation im Gen für das Enzym Arylsulfatase A verursacht wird. „Vor dem Start von Leukonet haben wir in Tübingen pro Jahr vielleicht einen Patienten mit MLD gesehen“, berichtet Krägeloh-Mann, „jetzt ist es einer im Monat.“

Der Grund ist aber nicht, dass die Diagnose MLD jetzt deutlich öfter gestellt wird, sondern dass die betroffenen Patienten sehr viel häufiger an spezialisierte Zentren wie die Universitätskinderklinik Tübingen verwiesen werden. Das hat viele Vorteile – für Patienten und Ärzte gleichermaßen. „Durch Leukonet haben die Betroffenen jetzt Zugriff auf ein bundesweites Experten-Netzwerk, bei dem sie sich informieren oder eine Zweitmeinung einholen können“, so Krägeloh-Mann. Doch auch für die Mediziner gilt: Je mehr Patienten sie mit einer derart seltenen Erkrankung sehen, desto differenzierter wird ihr Wissen über die Verläufe und Symptome.

Kritisches Zeitfenster für Therapie

Daten von über 70 Patienten mit MLD wurden im Rahmen des Leukonet in Tübingen bisher erhoben und die motorischen Symptome der Patienten mithilfe eines von Krägeloh-Manns Mitarbeiterin Dr. med. Christiane Kehrer entwickelten Scores dokumentiert. „Anhand der erhobenen Daten können wir jetzt deutlich verlässlichere Aussagen zum natürlichen Krankheitsverlauf machen als noch vor einigen Jahren, als nur Einzelfall-Analysen möglich waren“, berichtet die Direktorin der Abteilung Neuropädiatrie. So weiß man inzwischen, dass die MLD verschiedene Verlaufsformen zeigt, die häufig mit der zugrundeliegenden Mutation korrelieren. Dabei treten bei der spät-infantilen Form die neurologischen Symptome deutlich früher auf als bei der juvenilen Form, die sich meist erst im Schulkindesalter manifestiert. Bei der selteneren adulten Form hingegen zeigen sich häufig erst uncharakteristische Verhaltensauffälligkeiten, bevor auch hier die neurologischen Symptome in den Vordergrund treten.

Ziel ist es, durch eine bessere Kenntnis des Krankheitsbildes in Zukunft eine raschere Diagnose zu ermöglichen. Immer noch vergeht bei vielen Betroffenen nämlich viel zu viel Zeit, bis die Symptome richtig gedeutet werden. „Wir kennen Kinder, die erst mehrere Jahre lang vom Schulpsychologen betreut wurden oder Medikamente erhielten, weil sie Veränderungen in ihrem Wesen zeigten, ehe man gemerkt hat, dass etwas anderes dahintersteckt“, so Krägeloh-Mann.

Doch gerade der Zeitpunkt der Diagnose ist ein kritischer Faktor, wenn es um die Therapie der MLD geht. So weiß man inzwischen, dass eine Stammzelltransplantation, wenn sie bei Kindern mit noch geringen neurologischen Ausfällen durchgeführt wird, das Fortschreiten der Erkrankung verhindern kann. „Wir haben in Tübingen bereits 2001 in Kooperation mit den Kinderonkologen erstmals ein Kind mit MLD auf diese Weise therapiert – der Krankheitsverlauf bei dem Mädchen ist bis heute stabil geblieben“, berichtet Krägeloh-Mann. Die Stammzelltransplantation ist allerdings mit einigen Risiken verbunden, weshalb eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden muss. „Wenn wir aber erst einmal den natürlichen Verlauf der MLD kennen, dann können wir das Zeitfenster, innerhalb dessen der Nutzen der Therapie die Risiken deutlich überwiegt, sehr viel genauer festlegen“, so die Neuropädiaterin. Zudem zeichnet sich bei der MLD inzwischen ein weiterer vielversprechender Behandlungsansatz ab. Aktuell ist eine klinische Studie zur Enzyersatztherapie (Firma Shire, USA)

geplant. „Auch mit diesem Projekt sind wir eng verzahnt“, berichtet Krägeloh-Mann, „denn mithilfe unserer Daten lässt sich die Wirksamkeit einer solchen neuartigen Therapie jetzt sehr viel verlässlicher messen und wissenschaftlich beurteilen.“

Fachbeitrag

22.11.2010

sb

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann

Geschäftsführende Direktorin

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ärztliche Direktorin

Abt. Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie,

Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen

Tel.: +49 (0)7071-29 84735

Fax: +49 (0)7071-29 5473

E-Mail: [ingeborg.kraegeloh-mann\(at\)med.uni-tuebingen.de](mailto:ingeborg.kraegeloh-mann(at)med.uni-tuebingen.de)

- ▶ [Leukonet - Deutsches Leukodystrophie Netzwerk](#)
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Evidenzbasierte Medizin – zwischen Zauberformel und ärztlicher Zwangsjacke



Orphan Drugs: Medizin gegen seltene Krankheiten