

Fortbildung

Gentherapie nimmt schwerem AADC-Mangel den Schrecken

Frühe Diagnose entscheidend

Eine einmalige Infusion eines Gentherapeutikums ins Putamen kann Kindern mit ausgeprägter aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Defizienz (AADC) das Leben retten und eine weitgehend normale Entwicklung ermöglichen – wenn die Therapie nur früh genug erfolgt.

Rylae-Ann Poulin wurde am 13. November 2019 wiedergeboren. So jedenfalls sehen das ihre Eltern. An diesem Tag bekam das 18 Monate alte Mädchen ein damals noch ex-

perimentelles Gentherapeutikum, das ihr Leben grundlegend veränderte. Kurz davor war ein genetisch bedingter Mangel an aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) festgestellt worden – und zwar zunächst von den verzweifelten Eltern, die nicht glauben wollten, dass ihr Kind erst an Epilepsie, dann an Dystonie litt.

Auf ihrer Suche nach einer Diagnose, die zu den Symptomen passte, entdeckten sie schließlich einen Artikel zu AADC-Defizienz. Nach weiteren Recherchen stießen sie auf eine Arbeitsgruppe aus Taiwan, die gerade eine Gentherapie gegen die Erkrankung prüfte, und flogen sofort dorthin. „Der Arzt war überrascht, als wir auftauchten und sagten, unsere Tochter habe diese seltene Krankheit, von der weltweit etwa 130 Menschen betroffen sind. Aber nach einer kurzen Beobachtung wusste er fast sofort, dass sie tatsächlich an AADC-Mangel litt“,

erläutert ihr Vater Richard in einem Video [1]. „Das zeigt, dass Information und Awareness über AADC-Mangel den Diagnoseprozess drastisch beschleunigen können.“ Ein Gentest bestätigte letztlich die Diagnose und beendete eine lange dauernde Odyssee.

Niedriger Muskeltonus, okulogyre Krisen

Dass mit Rylae-Ann etwas nicht stimmte, fiel den Eltern rund drei Monate nach der Geburt auf. Das Mädchen hatte einen äußerst niedrigen Muskeltonus und verfehlte daher wichtige motorische Entwicklungsschritte wie selbstständiges Sitzen, zeigte Probleme beim Schlucken und konnte nicht lange schlafen. Zudem vollführte sie mit ihren Gliedmaßen seltsame Drehbewegungen und war aufgrund von Lungenentzündungen häufig Patientin auf Intensivstationen – das erste Lebensjahr verbrachte sie überwiegend in Kliniken (Info-box 1). Doch die Untersuchungen dort ergaben keine schlüssigen Befunde. Die häufig auftretenden unwillkürlichen Augenbewegungen, sogenannte okulogyre Krisen, wurden als Epilepsie fehlinterpretiert, obwohl das EEG auch bei solchen Anfällen normal war. Die Ärzteordneten dennoch Antiepileptika – ohne Erfolg. Nach der Gentherapie mit der Bezeichnung Eladocagene exuparvovec (Ela-Vec) [2] wurde alles anders: Rylae-Ann holte ihre motorische Entwicklung rasch nach,



© Richard Poulin; Huffington Post: <https://go.sn.pub/HRB2vd>

▲ Erfolgreich gen-therapeutisch gegen AADC-Defizienz behandelt: Rylae-Ann Poulin als Baby in der Klinik ...



© Richard Poulin; Huffington Post: <https://go.sn.pub/HRB2vd>

▲ ... kann inzwischen sogar reiten

lernte krabbeln, gehen und sprechen. Inzwischen tobt sie mit anderen Kindern herum, geht zur Schule, lernt reiten und entwickelt sich weitgehend normal – auch wenn einige Bewegungen noch nicht ganz rund aussehen.

Ohne die Therapie wäre die Prognose jedoch düster gewesen: Rylae-Ann hätte wohl nie die Fähigkeit erworben, eigenständig zu sitzen oder ihre Kopfbewegung zu kontrollieren, auch die sprachliche und kognitive Entwicklung hätte sich erheblich verzögert oder wäre ausgeblieben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wäre sie noch in der frühen Kindheit an den Krankheitskomplikationen gestorben – schwere Verläufe wie bei ihr enden oft tödlich. Ein Problem ist auch die Diagnose des AADC-Mangels ([Infofobox 2](#)). Im Mittel wird diese erst mit dreieinhalb Jahren gestellt – wichtige Entwicklungsschritte sind

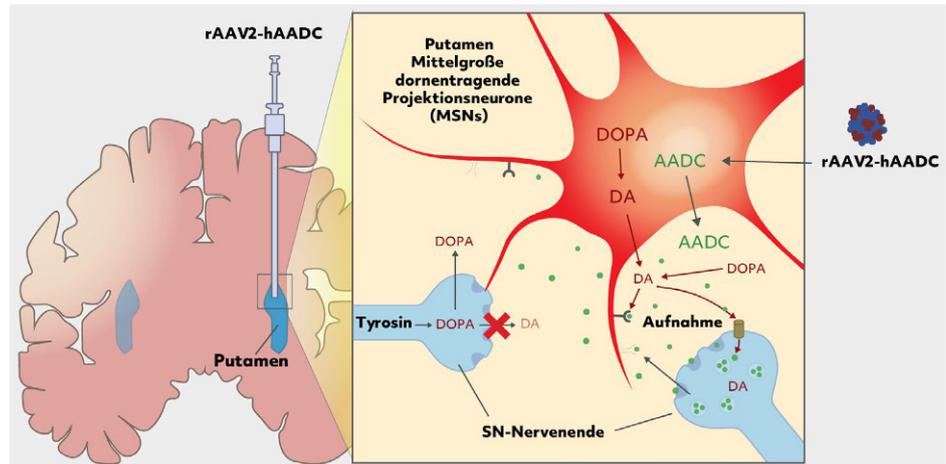


Abb. 1 ▲ Wirkweise der ersten Gentherapie gegen AADC-Defizienz. Eladocagene exuparvovec wird in das Putamen injiziert und liefert über den Vektor rAAV2 die für das AADC-Enzym kodierende cDNA. Die Expression von AADC ermöglicht die Dopamin-Synthese

dann bereits verpasst und lassen sich nur schwer nachholen. So erhielt in Deutschland im September 2021 erstmals ein Mädchen mit AADC-Defizienz die neue Therapie – es war damals drei Jahre alt und

hatte zuvor noch keine motorischen Meilensteine erreicht. Vier Wochen nach der Behandlung hatten sich Spontanmotorik und Körperspannung verbessert, nach zwölf Monaten konnte das Mädchen seinen

Hier steht eine Anzeige.

Infobox 1

Diese Symptome sprechen für einen AADC-Mangel

Genetisch bedingter AADC-Mangel ist sehr selten, die Inzidenz wird auf 1:1.000.000 bis 1:500.000 Neugeborene geschätzt. Der Erkrankung zugrunde liegt ein Defekt im Gen für Dopa-Decarboxylase (DDC). Dieser tritt unabhängig von Geschlecht und Ethnie ähnlich häufig auf und führt zu einer verminderten Bildung von Neurotransmittern wie Serotonin, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin. AADC-Defizienz kann Symptome auslösen, die an Epilepsie, Dystonie oder eine Zerebralparese erinnern. Allerdings sind klassische Blut- und Liquorbefunde sowie das EEG meist unauffällig. Die wichtigsten Hinweise: – Schlaflaffe Muskeln durch geringen Muskeltonus. Den Kopf heben oder kontrollieren fällt schwer, ebenso ohne Hilfe krabbeln, sitzen oder stehen. – Probleme bei der Nahrungsaufnahme: Die Kinder essen oder trinken nicht richtig, würgen oder husten dabei. – Verhaltensauffälligkeiten wie ständiges Schreien oder leichte Reizbarkeit. – Bewegungsstörungen: Typisch sind vor allem okulogyre Krisen – die Augen werden stark nach oben oder zur Seite gedreht, mitunter begleitet von rhythmischen orofazialen Bewegungen, einer Protrusion der Zunge, Kieferspasmen und einer Flexion des Nackens nach hinten. Dies kann Minuten bis Stunden dauern und mehrmals täglich auftreten. Hinzu kommen mitunter Dystonien sowie Hypo- und Bradykinesie. – Krampfanfälle. – Autonome Störungen wie nasale Kongestion, Hyperhidrose, Hypersalivation und Ptosis.

Quellen: <https://www.aadc-mangel.de>; Grünert J. Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel. Interview in Paediatr. Paedolog. 2023;58:188–189; <https://doi.org/10.1007/s00608-023-01131-y>

Infobox 2

Diagnostik bei Verdacht auf AADC-Mangel Bei Verdacht auf AADC-Mangel sind folgende Untersuchungen wichtig: – Bestimmung der Aktivität des AADC-Enzyms im Blutplasma. – Bestimmung von Neurotransmitter-Vorstufen und -Metaboliten im Liquor: erhöhte Werte für 3-O-Methyldopa und L-Dopa, reduzierte Werte für Homovanillinsäure (HVA), 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) und 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA). – Nachweis von pathogenen Mutationen im DDC-Gen (homozygote oder compound heterozygote Varianten). Mindestens zwei der drei Tests sollten positiv sein. Die Bestimmung von 3-O-Methyldopa im Blut sowie von organischen Säuren im Urin (VLA/VMAQuotient) kann die Diagnosestellung unterstützen, ein kraniales MRT schließt andere Ursachen aus.

Quelle: Opladen T et al. Die intrazerebrale Gentherapie des Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangels mit Eladocagene exuparovec. Monatsschr Kinderheilkd 2021;169:738–47

Kopf halten, selbstständig sitzen und mit Hilfe stehen. Auch Intensität und Dauer der okulogyren Krisen hatten abgenommen, allerdings war die Patientin noch nicht zu einer expressiven Sprache fähig [3]. Das zeigt: Bei älteren Kindern ist die Therapie zwar ebenfalls noch wirksam, je früher sie beginnt, desto eher gelingt aber eine weitgehend normale Entwicklung.

Bilaterale Infusionen ins Putamen

Ela-Vec ist unter dem Handelsnamen Upstaza™ im Juli 2022 als erste

Gentherapie gegen AADC-Mangel in der EU zugelassen worden, und zwar für Kinder ab 18 Monaten mit einem schweren AADC-Phänotyp. Das Therapeutikum enthält die korrekte cDNA für das humane AADC-Enzym, eingebettet in den viralen Vektor rAAV2. Die Vektoren werden einmalig bilateral in das Putamen infundiert [4]. Das Putamen ist entscheidend für motorische Kontrolle, Lernen, Verhalten und Emotionen. Hier wirkt sich der Verlust der Dopamin-Synthese besonders stark aus, zudem ist die Struktur recht groß und für eine stereotaktische Operation leicht zugänglich. Die Gen-

therapie wurde in zwei klinischen Studien und einer Compassionate-Use-Studie mit insgesamt 26 Erkrankten geprüft [5]. Die Kinder waren dabei zwischen 18 Monaten und 8,5 Jahren alt – elf von ihnen haben die beteiligten Ärzte mehr als fünf Jahre nachbeobachtet. Vor dem Eingriff hatte keines der Kinder wichtige motorische Meilensteine erreicht. Nach zwei Jahren konnten etwa 70 % ihre Kopfbewegungen kontrollieren und 65 % ohne Unterstützung sitzen. Die kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Kinder verbesserten sich ebenfalls nachhaltig. Symptome des AADC-Mangels wie Stimmungsschwankungen, exzessives Schwitzen und die Schwere der okulogyren Krisen gingen deutlich zurück. Auch hier zeigte sich: Der Erfolg war bei jüngeren Kindern deutlich größer als bei älteren. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber und Dyskinesien. Letztere ließen sich medikamentös gut lindern und nahmen innerhalb von zehn Monaten spürbar ab.

Autor: Thomas Müller

Literatur als Zusatzmaterial unter springermedizin.de/mmw

Title:

Gene therapy takes the fear out of severe AADC deficiency

Keywords:

L-amino acid decarboxylase deficiency, AADC deficiency, Ela-Vec

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Paediatr. Paedolog. 2024 · 59:216–219
<https://doi.org/10.1007/s00608-024-01215-3>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2024

Quelle: Erstmals erschienen in: **MMW Fortschr Med.** 2024; 166 (S1)
Hinweis zum Originalartikel: This article is part of a supplement not sponsored by the industry

Hier steht eine Anzeige.

