



Früherkennung der Duchenne-Muskeldystrophie verbessert Prognose

München (17. Dezember 2018) – Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), eine seltene und tödlich verlaufende Erkrankung, führt bereits ab der frühen Kindheit zu einem fortschreitenden Muskelabbau, zunächst der Bewegungs- und später der Atem- und Herzmuskulatur. Die meist männlichen Patienten versterben vorzeitig, oft schon im dritten Lebensjahrzehnt, an Lungen- oder Herzkomplicationen.^{1,2} Neben der Behandlung kommt der Diagnostik der DMD besondere Bedeutung zu, denn gerade die frühzeitige Diagnose der DMD kann die Prognose der Betroffenen erheblich verbessern³. Dabei ist es wichtig, die ersten muskelspezifischen sowie auch die unspezifischen frühen Zeichen (motorische, kognitive und sprachliche Entwicklungsverzögerungen) einer DMD rechtzeitig zu erkennen, um früh gezielte Maßnahmen einleiten zu können, so das Resümee eines vom Biopharmaunternehmen PTC Therapeutics organisierten Expertentreffens.

Prof. Dr. med. Andreas Hahn, Gießen, wies in seinem Vortrag auf die Schwierigkeit hin, seltene Krankheiten überhaupt zu erkennen: „Viele Ärzte haben noch nie einen Patienten mit DMD gesehen“. Die Häufigkeit der X-chromosomal rezessiv vererbten DMD beträgt bei neugeborenen Jungen etwa 1:3.600. Die Erkrankung betrifft fast ausschließlich Jungen. Durch Mutation im Dystrophin-Gen verlieren die Muskelfasern ihre Stabilität und Struktur. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung werden die Muskelfasern zunehmend durch fibrotisches Gewebe und Fett ersetzt, was zur unaufhaltsamen Muskeldegeneration und schließlich zu Lungen- und Herzversagen sowie frühem Tod führt.⁴⁻¹⁰

Der Erhalt der Gehfähigkeit ist ein wichtiger prognostischer Faktor und kann die Krankheitsprogression hinauszögern¹¹. Hierfür müssen die ersten Zeichen einer DMD jedoch frühestmöglich erkannt werden. Bereits ab der Geburt erhöhte CK- und Transaminase-Werte zählen zu den unspezifischen frühen Zeichen einer DMD. Auch mögliche im 2. Lebensjahr erkennbare Lern- und Verhaltensauffälligkeiten sowie sprachliche und motorische Entwicklungsverzögerungen können erste Hinweise auf die Erkrankung liefern¹². Ab dem 3.-4. Lebensjahr sind dann die späten muskulären Zeichen der DMD häufig nicht mehr zu

übersehen: watschelnder Gang, Wadenhypertrophie, Gowers-Zeichen*, häufiges Hinfallen, Schwierigkeiten beim Rennen, Springen und Treppensteigen und eine reduzierte Ausdauer im Vergleich zu Gleichaltrigen⁹. „Ziel der Therapie ist die Verzögerung der Krankheitsprogression und der weitest mögliche Erhalt der Lebensqualität“, so Prof. Hahn.

Laut Prof. Dr. med. Maggie Walter, München, bedeutet eine frühe Diagnose der DMD weniger Stigmatisierung, weniger Belastung und weniger Komplikationen. Die Patienten können frühzeitig behandelt werden und profitieren durch die Aufnahme ins Patientenregister z. B. auch von neuen, innovativen Therapien. Zudem können Eltern bei weiterem Kinderwunsch bewusster planen. Ziel ist es, die Gehfähigkeit so lange wie möglich zu erhalten – ein früher Verlust der Gehfähigkeit ist mit einer schnelleren Verschlechterung wichtiger Funktionen assoziiert, z. B. Abnahme der motorischen Funktionen, orthopädische Komplikationen und Ateminsuffizienz.¹³ Die Diagnosestellung in Deutschland erfolgt nach den ersten Symptomen häufig erst sehr spät, mit einer Verzögerung von bis zu 1,4 Jahren.¹⁴ Dabei kann der Pädiater oder der Hausarzt z. B. im Rahmen der U7 (Deutschland) oder 6. MKP (Österreich) bei Beachtung von drei einfachen Schritten die DMD rechtzeitig erkennen, so Prof. Walter:

1. Erkennen unspezifischer früher Zeichen⁵
2. Einen CK-Test veranlassen, um den Verdacht auf DMD zu erhärten^{7,15}
3. Überweisung an ein Muskelzentrum zur gendiagnostischen Abklärung⁵

Prof. Dr. Günther Bernert, Wien, zeigte, dass sich die Lebenserwartung von DMD-Patienten allgemein verbessert hat,¹⁶ was u. a. auch am Einsatz von Kortikosteroiden liege. Obwohl diese oft mit Nebenwirkungen verbunden sind,¹⁷ bilden sie eine der Säulen der DMD-Therapie. Mit Ataluren (Translarna™) steht gehfähigen DMD-Patienten mit zugrunde liegender Nonsense-Mutation (nmDMD) ab einem Alter von 2 Jahren erstmals auch eine kausale, mutationsspezifische Therapie zur Verfügung.¹⁸ In einer Phase IIb und einer Phase III Studie zeigte Ataluren konsistent einen Vorteil vs. Placebo hinsichtlich des primären Endpunktes, dem 6-Minuten-Gehtest (6MWD) und der 3 sekundären Endpunkte 4 Treppenstufen steigen oder absteigen, 10 m laufen/gehen (Timed-Function-Tests). Zudem verringerte Ataluren (in der Phase III Studie) bei Kindern ab 5 Jahren das Risiko eines motorischen Funktionsverlusts signifikant um 31 % ($p = 0,010$). Eine prospektiv geplante Metaanalyse für Ataluren zeigte statistisch signifikante Unterschiede sowohl für die 6MWD als auch für alle 3 Timed-Function-Tests. Bei mehr als 1.800 nmDMD-Patienten mit Behandlungszeiten von bis zu 5 Jahren war das Sicherheitsprofil für Ataluren sehr

günstig.19-22

Ergänzend zur Evidenz bei nmDMD-Patienten ab 5 Jahren wurden in einer weiteren Studie Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Ataluren auf die proximale Muskelfunktion bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Ataluren bei Patienten in dieser Altersklasse mit dem der Patienten über 5 Jahren vergleichbar ist. Die Ergebnisse zur Muskelfunktion unterstreichen einen zusätzlichen klinischen Nutzen von Ataluren bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.²³

Anmerkung

* Typisches Zeichen einer Rumpfmuskelschwäche: Kind klettert mit Hilfe seiner Arme am eigenen Körper hoch, um von der Bauchlage in den Stand zu gelangen.



DUCHENNE-PATIENTEN RECHTZEITIG FINDEN!



Unspezifische **FRÜHE** Zeichen*

Warnzeichen: MOTORISCHE Entwicklungsverzögerungen		
0-3 Monate	Nimmt beim Hochziehen aus der Rückenlage den Kopf nicht aktiv mit	
bis 3 Monate	Reduzierte, langsame und unkoordinierte Arm- und Beinbewegung	
	Keine Kopfhaltkontrolle	
bis 6 Monate	Schlaffer und energieloser Gesamteindruck	
	Kein aktives Greifen und Fassen von Gegenständen	
	Keine aktiven Rollbewegungen	
bis 9 Monate	Kein aktives Krabbeln	
	Kein freies Sitzen	
bis 12 Monate	Kein aktives Hochziehen in den Stand	
bis 15 Monate	Kein Entlanghängeln an Möbeln/Wand	
bis 18 Monate	KEIN FREIES GEHEN BIS 18 MONATE Spätestens jetzt an einen CK-TEST** denken!	
Warnzeichen: KOGNITIVE & SPRACHLICHE Entwicklungsverzögerungen		
bis 14 Monate	Reagiert z. B. nicht auf Rufen seines eigenen Namens	
	Spricht keine deutlich zu erkennenden Silbenketten (z. B. „dadada“, „bababa“)	



DUCHENNE-PATIENTEN RECHTZEITIG FINDEN!



Muskuläre **SPÄTE** Zeichen

 3-5 Jahre	Häufiges Fallen - Schwierigkeiten beim Rennen/Springen/Treppensteigen	
	Wadenhypertrophie	
	Zehenspitzen Gang/Watschelnder Gang	
	Knien beim Gehen überstreckt	
	Positives Gowers-Zeichen	
	Reduzierte körperliche Ausdauer im Vergleich zu Gleichaltrigen	

CK-Screening:

Zutreffen von Kriterium 1 und mindestens eines der Kriterien 2-4 rechtfertigt ein selektives CK-Screening, um den Verdacht auf das Vorliegen einer DMD zu erhärten

1. Männliches Geschlecht (obligat)
2. Unspezifische Entwicklungsverzögerung (betrifft sowohl die Motorik, das Lernen als auch die Sprache)
3. Nichterreichen des freien Laufens mit 18 Monaten
4. Unklare Erhöhung der Transaminasen

PTC18110X164

* Die ungesprochenen frühen Zeichen können auch bei einer großen Zahl anderer Entwicklungsstörungen oder neurologischer Erkrankungen vorliegen. ** CK: Kreatinkinase

Modifiziert nach: RCPH Care path: <https://icph.learningportal.com/mod/zoom/player.php>
Entwicklungsdiagnostische Verfahren zu den Mütter-Kid-Path-Terminen (DMEP) datums OG, Version 1.0
Birnkrant S et al. Lancet Neurol 2018; 17: 251-67.

DUCHENNE ERKENNEN
Weil jeder Tag zählt

Informationen über Duchenne-Muskeldystrophie

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine seltene und tödlich verlaufende genetische Krankheit, die überwiegend Jungen und Männer betrifft. Sie führt ab der frühen Kindheit zu einer fortschreitend verlaufenden Muskelschwäche. Die Patienten sterben meist vorzeitig im dritten Lebensjahrzehnt. Die DMD wird durch einen Mangel des funktionellen Proteins Dystrophin verursacht. Dystrophin ist für die strukturelle Stabilität der gesamten Muskulatur, einschließlich der Skelett-, Zwerchfell- und Herzmuskulatur, überaus wichtig. Patienten mit DMD können schon im Alter von zehn Jahren ihre Gehfähigkeit und später die Beweglichkeit ihrer Arme verlieren. Ab dem späten Jugendalter werden DMD-Patienten zunehmend beatmungspflichtig und leiden an lebensbedrohlichen Lungen- und Herzkomplikationen.

Noch mehr Infos über Duchenne-Muskeldystrophie finden Sie online:

- www.hinterherstattvoll dabei.de
- www.duchenne.de und www.duchenne.at

Über PTC Therapeutics, Inc.

PTC ist ein weltweites Biopharmaunternehmen, das sich auf die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung neuer Arzneimittel konzentriert und dabei sein spezifisches Know-how im Bereich der RNA-Biologie einsetzt. Die Forschungspipeline von PTC umfasst mehrere therapeutische Bereiche, darunter seltene Krankheiten und Onkologie. Alle derzeit in der klinischen Entwicklung befindlichen Arzneimittel basieren auf den firmeneigenen technologischen Plattformen. Seit seiner Gründung vor fast 20 Jahren hat sich PTC in besonderem Maße auf die Entwicklung von Arzneimitteln konzentriert, die das Leben der Patienten, die an seltenen genetischen Krankheiten leiden, grundlegend verändert. Das Unternehmen wurde 1998 gegründet und sein Hauptsitz befindet sich in South Plainfield, New Jersey, USA.

- Weitere Informationen zum Unternehmen finden Sie auf unserer englischsprachigen Website www.ptcbio.com

Quellen

1. NHS Choices. Muscular Dystrophy - Duchenne. Link: <https://www.nhs.uk/conditions/muscular-dystrophy/types/#duchenne-muscular-dystrophy> (abgerufen Februar 2018)
2. Parent Project Muscular Dystrophy: Signs of Duchenne. Link: http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=Understand_about_signs (abgerufen Februar 2018)
3. Birnkrant DJ et al. Lancet Neurology. Published online 23

- January 2018. Published online ahead of print. DOI:
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
4. Goemans N et al. Eur Neurol Rev. 2014;9:78-82.
 5. Bushby K et al. Lancet Neurol. 2010;9:77-93.
 6. McDonald CM et al. Muscle Nerve. 2013;48:343-356.
 7. Van Ruiten HJ et al. Arch Dis Child. 2014;99:1074-1077.
 8. Pichavant C et al. Mol Ther. 2011;19:830-840.
 9. Amato AA and Brown RH Jr. Muscular Dystrophies and other muscle diseases. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al., eds., Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Ed. Access Medicine McGraw-Hill.
<http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookId=331>
 10. Ervasti JM. Biochim Biophys Acta. 2007;1772:108-117.
 11. McDonald CM et al. Muscle Nerve. 2013;48:357-368.
 12. Birnkrant DJ et al. Lancet Neurol 2018; 17:251-67.
 13. Humbertclaude V et al. Eur J Paed Neurol 2012;149-60.
 14. Vry J et al. Journal of Neuromuscular Diseases 3 (2016) 517-527.
 15. National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. Developmental delay, do a CK. Available at:
<http://www.childmuscleweakness.org/index.php/developmentaldelay-do-a-ck> (abgerufen 18.10.2016)
 16. Yshikawa et al. Neuromuscular Disorders 21 (2011) 47-51.
 17. Moxley RT et al. J Child Neurol 2010;25:1116-29.
 18. Fachinformation Translarna™; Stand: Juli 2018.
 19. Bushby K et al. Muscle Nerve 2014;50:477-487.
 20. PTC, Periodic Safety Update Report #6, 01.02.-31.07.2017.
 21. McDonald CM et al. Lancet 2017;17:31611-31612.
 22. Campbell C et al. International Congress on Neuromuscular Diseases, 2016, Toronto, Kanada.
 23. Tian C et al. Präsentiert auf dem 15th International Congress on Neuromuscular Diseases, 06.-10.07.2018, Wien, Österreich.

Quelle: PTC Therapeutics Germany, 17.12.2018 (tB).