

## Neuromuskuläre und Seltene Erkrankungen: Wege in die Zukunft

Prof. Dr. Jan Kirschner  
Klinik Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

Symposium Frühförderung Baden-Württemberg  
16 Oktober 2018 in Stuttgart

### Interessenskonflikt

- Zusammenarbeit mit verschiedenen Pharmafirmen in Bezug auf die Entwicklung neuer Medikamente zur Therapie der SMA und der Muskeldystrophie Duchenne.
- Zahlungen für die Durchführung von klinischen Forschungsprojekten und Beratungen von Avexis, Biogen, Ionis Pharmaceuticals, Novartis, Roche, Sarepta und Santhera.



### Seltene Erkrankungen - Definition

#### Seltenheit

Prävalenz von weniger als 5 : 10.000 (EU-Definition)  
Circa 8.000 verschiedene seltene Erkrankung  
Mehrere Millionen Betroffene in Deutschland  
Paradox: Selten und doch häufig (ein Viertel der Erkrankungen)

#### Krankheitsverlauf

Schwere, oft lebensbedrohliche Multiorganerkrankungen  
Meist genetisch bedingt, Beginn oft im Kindesalter



### Seltene Erkrankungen - Probleme

#### Diagnose

Aufgrund der Seltenheit oft erheblich verzögerte Diagnose („Diagnostische Odyssee“) - wenig Patienten pro Arzt/Zentrum  
Fachwissen nur in Expertenzentren

#### Therapie

Aufgrund der Schwere der Erkrankung, oft langfristige interdisziplinäre Therapie erforderlich, nur begrenzte Zahl von Zentren mit krankheitsspezifischen Fachwissen

#### Forschung

Aufgrund der Seltenheit begrenzte Forschungsmöglichkeiten, geringes kommerzielles Interesse an der Entwicklung von Therapien



### Seltene Erkrankungen - Lösungsansätze

#### Politische Aktivitäten

Problembewusstsein für Menschen mit Seltener Erkrankungen  
Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE)

Entwicklung eines nationalen Aktionsplans für D (2013)



### Seltene Erkrankungen - Lösungsansätze

#### Politische Aktivitäten

Problembewusstsein für Menschen mit Seltener Erkrankungen  
Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE)

Entwicklung eines nationalen Aktionsplans für D (2013)



### Seltene Erkrankungen - Lösungsansätze

**Patientenversorgung und Vernetzung**  
Einrichtung von Expertenzentren nach Kriterien „NAMSE Zentren Typ A und Typ B“  
Nationale und internationale Vernetzung

**Patientenregister und Selbsthilfe**  
Förderung von krankheitsspezifischen Registern für SE  
Stärkung der Selbsthilfe („Patient Empowerment“)

**Forschung und Entwicklung von Therapien**  
Öffentliche Förderung vom Netzwerken und Forschungsprojekten  
Investitionsanreize für pharmazeutische Industrie (Patentschutz)  
Besonderer Status von „Orphan Drugs“



### Seltene Erkrankungen – Aktuelle Entwicklungen

**Diagnose**  
Rasante Entwicklung bei der genetischen Diagnostik, besseres Verständnis der Krankheitsursachen  
Analyse der gesamten Erbinformation innerhalb von Tagen  
Neue Chancen und Herausforderungen

**Patientenversorgung**  
Gründung von Zentren für Seltene Erkrankungen  
Aufnahme in den Landeskrankenhausplan in BW

**Forschung und Entwicklung von Therapien**  
Wissenschaftliche Erkenntnisse zu neuen Therapien  
Zunehmendes Interesse der pharmazeutischen Industrie  
„Orphan Drugs“ als attraktiver Markt



### Klinische Präsentation

Neonatale Manifestation

**Spinale Muskelatrophie Typ I**  
Beginn in ersten 6 Monaten, freie Sitzen wird nicht erreicht  
Floppy infant, kognitiv normal, Areflexie, Faszikulationen

**Spinale Muskelatrophie Typ II**  
Beginn vor 18 Monaten, freies Sitzen, aber kein freies Gehen

**Spinale Muskelatrophie Typ III**  
Freies Gehen wird zumindest vorübergehend erreicht

Spinale Muskelatrophie Typ IV



### Genetische Ursachen SMA

Autosomal rezessiv, Ursache ist eine homozygote Deletion des Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) Gens auf Chromosom 5

2% der Bevölkerung sind heterozygot (Anlageträger) für *SMN1* Deletion (1:50), SMA Inzidenz 1:10.000 Neugeborene

Homologes *SMN2* Gen in direkter Nachbarschaft.

- Beim gesunden hat *SMN2* keine Bedeutung, ca. 5% der gesunden Menschen haben eine homozygote Deletion.
- Bei Patienten mit SMA kann *SMN2* zum teilweisen Rescue führen. Anzahl der *SMN2* Kopien korreliert mit dem Schweregrad



### Genetische Ursachen SMA

Cartegni et al. Nature Rev Genet 2002



### Symptomatische Therapie der SMA

Neuro肌肉 Disord, 2018 Feb;26(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23.

**Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.**

Marquet E<sup>1</sup>, Fyfe R<sup>2</sup>, Muntoni J<sup>3</sup>, Witt B<sup>4</sup>, Moore J<sup>5</sup>, Mann M<sup>6</sup>, Mazzoni ES<sup>7</sup>, Vissa M<sup>8</sup>, Snyder J<sup>9</sup>, Gulderson-Clegg S<sup>10</sup>, Bertin E<sup>11</sup>, Davis Rio<sup>12</sup>, Meyer Ott<sup>13</sup>, Schroeder J<sup>14</sup>, Schmitt MC<sup>15</sup>, Graham RL<sup>16</sup>, Schirmer J<sup>17</sup>, Janssens J<sup>18</sup>, Crawford TD<sup>19</sup>, Woods S<sup>20</sup>, Gan L<sup>21</sup>, Bassett L<sup>21</sup>, SMA Care Group

✉ Collaborators (50)

✉ Author information

**Abstract**  
Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe neuromuscular disorder due to a defect in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene. Its incidence is approximately 1 in 11,000 live births. In 2007, an International Conference on the Standard of Care for SMA published a consensus statement on SMA standard of care that has been widely used throughout the world. Here we report a two-part update of the topics covered in the previous recommendations. In part 1 we present the methods used to achieve these recommendations, and an update on diagnosis, rehabilitation, orthopedic and spinal management, and nutritional, swallowing and gastrointestinal management. Pulmonary management, acute care, other organ involvement, ethical issues, medications, and the impact of new treatments for SMA are discussed in part 2.

**KEYWORDS:** Care; Diagnosis; Nutrition; Orthopedic; Physiotherapy; Spinal muscular atrophy



## Symptomatische Therapie der SMA

Neurorehabil. 2016; 20(2): 103-115. doi: 10.1016/j.neurorehab.2016.02.002

**Diagnosis and management of spinal rehabilitation, orthopedic and nutrition**

Mercout E<sup>1</sup>, Fieck R<sup>2</sup>, Munton P<sup>3</sup>, With S<sup>4</sup>, Morse P<sup>5</sup>, Mar S<sup>6</sup>, Simons A<sup>7</sup>, Schott M<sup>8</sup>, Graham R<sup>9</sup>, Kirschner J<sup>10</sup>

Collaborators (50)

Author information

**Abstract**  
Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe neuromuscular disease with an incidence of approximately 1 in 11,000 live births. In 2016, the SMA Care Group published a two-part update of the consensus statement on SMA standard of care that covers topics covered in the previous recommendations. In this update on diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional management, acute care, other organ involvement and psychosocial aspects are discussed in part 2.

**KEYWORDS:** Care, Diagnosis, Nutrition, Orthopedic, Psychosocial



## Symptomatische Therapie der SMA

Ernährung und gastrointestinale Beschwerden

Respiratorische Probleme

Physiotherapie und Hilfsmittel

Orthopädische Operationen

Psychoziale Aspekte

Medikamentöse Therapie

## Ernährung und gastrointestinale Beschwerden

**SMA Typ 1 (non-sitter)**

- Schluckstörung (Aspirationsrisiko)
- Mangelnde Gewichtszunahme
- Engmaschige Gewichtskontrollen
- Sondenernährung
- PEG-Anlage (Fundoplicatio ?)

## Respiratorische Probleme

**SMA Typ 1 (non-sitter)**

- Ineffizienter Hustenstoss
- Respiratorische Dekompensation bei Infekten
- Thoraxdeformität
- Nicht-invasive Beatmung (Tracheostomie)
- Sekretmanagement (Atemtherapie, Cough Assist)

## Psychoziale Aspekte

**SMA Typ 1 (non-sitter)**

- Palliativ?
- Reaktiv?
- Proaktiv?
- Vorgehen in Notfallsituationen
- Begleitende Gespräche und Reevaluation

## Medikamentöse Therapieansätze

**Vermehrung der Produktion von SMN Protein vom SMN2-Gen**

- Antisense Oligonukleotide
- Medikamente aus dem Screening

**Gentherapie**

- AAV9 Virusvektor mit SMN1-Gen

**Neuroprotektion**

- Olesoxime

**Zunahme der Muskelmasse**

- Myostatin-Blockade
- IgF-1 / Wachstumshormon (Kirschner et al.)

### Antisense Oligonukleotide

**Grundsätzlicher Wirkmechanismus**

- Kurze synthetische Nukleotidstränge, die selektiv die Proteinsynthese durch Bindung an RNA blockieren
- Vorteile gegenüber anderen Entwicklungsstrategien
  - Verbesserte Spezifität bei ähnlichen Genprodukten
  - Vorhersagbarkeit bei ähnlicher Pharmakokinetik, Toxikologie
  - Zugang zu „non-druggable targets“ (Transkriptionsfaktoren)

**Potentieller Einsatz zur Behandlung der SMA**

- Bindet an pre-mRNA und blockiert einen starken intronischen Splice Site Silencer (ISS-N1)
- Vermehrte Integration von Exon 7 in SMN Transkript
- Intronische Bindungsstelle somit kein Einfluss auf Translation
- Überschreitet nicht die Blut-Hirn Schranke
- Intrathekale Applikation, HWZ 6 Monate



### Nusinersen (Ionis/Biogen)




### Nusinersen (Ionis/Biogen)



**So läuft eine Lumbalpunktion ab**

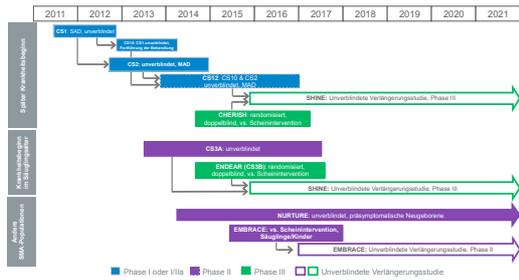
**Siehe auch YouTube:**

**“Wie läuft eine Lumbalpunktion ab?”**

**Channel des Universitätsklinikum Freiburg:**



### Klinisches Studienprogramm zu Nusinersen



MAD: anisergische Mehrfachdosis (multiple ascending dose); SAD: anisergische Einrichsdosis (single ascending dose)



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, N.L. Kurtz, J. Kirschner, C.A. Chiriboga, K. Sakai, L. Semera, E. Storzani, H. Topaloglu, M. Fujimori, J. Montes, A.M. Giacomini, K. Balkua, Z.J. Zhang, S. Gheuens, C.F. Bennett, E. Schneider, W. Fawcett, and D.C. De Vivo, for the ENIGMA Study Group\*

- Randomisierte, doppelte-blind, Placebo-kontrollierte Studie
- Säuglinge mit SMA Typ 1 (< 7 Monate)
- Primäre Endpunkte
  - Veränderung Motorische Meilensteine
  - Veränderung CHOP-INTEND
  - Event-free survival (Zeit bis zum Verstreben bzw. Beatmung >16h/Tag)
- Teilnahme von 31 Zentren weltweit
- Einschluss von 122 Säuglingen mit SMA Typ 1
  - Behandlung mit Nusinersen bei 81 Kindern
  - Placebo-Gruppe 41 Kinder



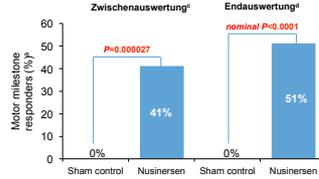
23 · Oktober 21, 2018

### Phase 3 Studie – Nusinersen bei SMA Typ I

**Definition “Motor Milestone Responder”** <sup>a</sup>: mehr Items der Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) <sup>b</sup> zeigen Verbesserung als Verschlechterung

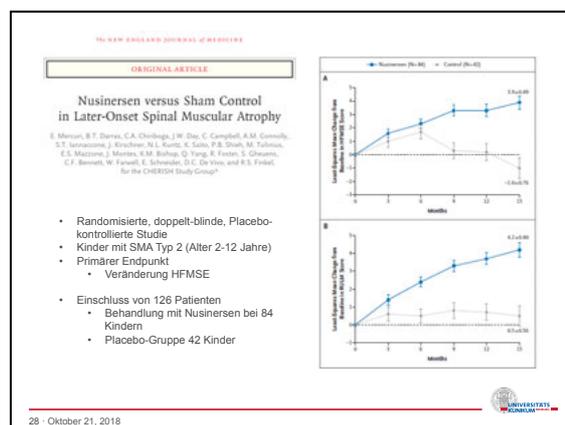
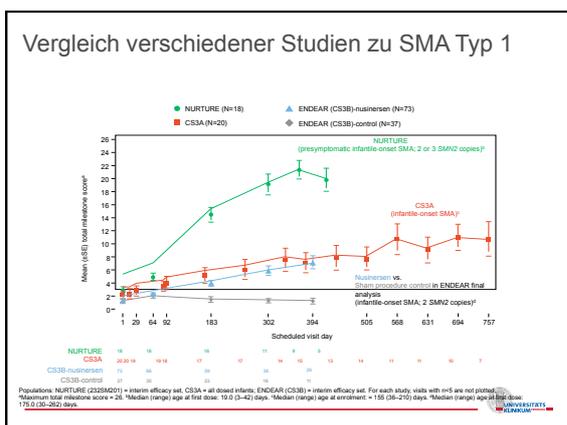
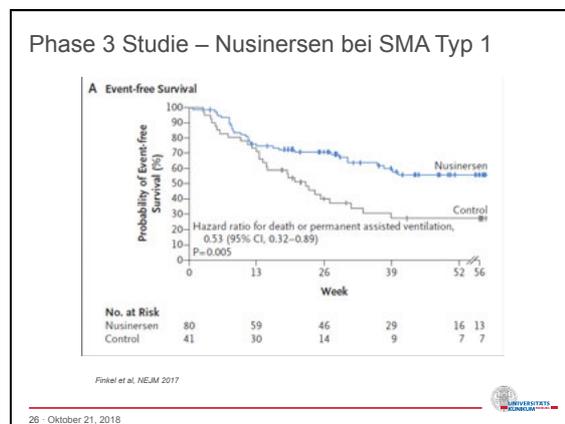
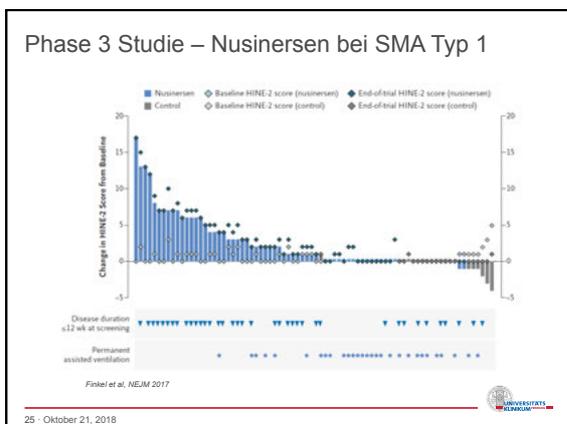
**Verbesserung:** ≥2-Punkte Verbesserung bei der Fähigkeit zu Strampeln (oder maximale Punktzahl), oder ≥1-Punkt Verbesserung bei jedem anderen Item, außer Greiffunktion der Hand

**Verschlechterung:** ≥2-Punkte Verschlechterung beim Strampeln (oder 0 Punkte), oder ≥1-Punkt Verschlechterung bei jedem anderen Meilenstein, außer Greiffunktion der Hand



<sup>a</sup>Study participants on permanent ventilation were excluded. Participants who died or withdrew were counted as non-responders. <sup>b</sup>Modified section 2 of the HINE as described by Hennis, L. et al. / *Neurology*. 2005; 65(2):115-121. Executive summary group. This interim efficacy analysis was conducted on June 15, 2018, using 70 participants that had...





### Nusinersen bei Spinaler Muskelatrophie

Im Rahmen von klinischen Studien zeigen viele SMA Patienten eine Verbesserung der motorischen Funktion, die im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu erwarten wäre.

Phase III Studien zur SMA Typ I und SMA Typ II wurden vorzeitig beendet, weil sich statistisch hochsignifikante Ergebnisse zeigten.

Seit November 2016 können SMA Typ I Kinder im Rahmen eines Härtefallprogramms behandelt werden.

Im April 2017 Empfehlung der Zulassung für alle Patienten mit genetisch gesicherter SMA (Europäische Zulassungsbehörde).

28 - Oktober 21, 2018

### Aktuelle Evidenz zur Behandlung der SMA

Phase III Studien zur Behandlung der SMA Typ I (< 7 Monaten, keine Beatmung) und zur Behandlung der SMA Typ II (2-12 Jahre, ohne Skoliose)

Keine Evidenz zu schwerer betroffenen Patienten, keine Evidenz zu Patienten über 12 Jahren, 70-80% der SMA Patienten außerhalb der bisherigen Studienpopulationen

Weitere placebo-kontrollierte Studien ethisch und methodisch nicht durchführbar.

Etablierung eines Register zur systematischen Sammlung klinischer Routinedaten.

Bedeutung von interner und externer Validität in der klinischen Forschung.

30 - Oktober 21, 2018

### Medikamentöse Therapieansätze

- Vermehrung der Produktion von SMN Protein vom SMN2-Gen**
  - Antisense Oligonukleotide
  - Medikamente aus dem Screening
- Gentherapie**
  - AAV9 Virusvektor mit SMN1-Gen
- Neuroprotektion**
  - Olesoxime
- Zunahme der Muskelmasse**
  - Myostatin-Blockade
  - IgF-1 / Wachstumshormon (Kirschner et al.)

### Small molecules

- Splicing modifier
- Passiert Blut-Hirn-Schranke, orale Gabe
- Positive Daten aus dem Mausmodell
- Medikamente in klinischer Entwicklung
- Klinische Studien der Firma Roche haben gestartet:
  - FIREFISH für SMA Typ I
  - SUNFISH für SMA Typ II/III

### Small molecules - Roche RG7916

	Part 1 (n=51)	Part 2 (n=168)
<b>Key inclusion criteria</b>	Confirmed diagnosis of 5q-autosomal recessive SMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed diagnosis of 5q-autosomal recessive SMA</li> <li>Non-ambulant</li> <li>Able to sit independently and can raise hand to mouth</li> </ul>
<b>Key exclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Previous participation in an SMN2-targeting study or gene therapy study</li> <li>Planned (within 18 months) or previous (&lt;1 year prior) surgery for scoliosis or hip fixation</li> </ul>	
<b>Detailed study information:</b>	clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906685	www.roche-sma-clinicaltrials.com

\*Part 1 of SUNFISH comprises 3 age groups (2-11 and 12-25 years), for each age group a minimum of 3 doses was tested. \*Target enrollment.

Table 1: SUNFISH study endpoints		
Endpoints	Part 1	Part 2
<b>Primary endpoints</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Safety, tolerability, PK and PD of RG7916</li> <li>Dose selection for Part 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Change from baseline in MFMS2 at Month 12</li> </ul>
<b>Secondary endpoints</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Motor function at 12 months</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>MFMS2, RULM, stabilization or improvement in MFMS2, MEM domain scores</li> </ul> </li> <li><b>Respiratory function at 12 months</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SNIP, MIP, MEP, FEV<sub>1</sub>, FVC and PCP</li> </ul> </li> <li><b>PK/PD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SMN2 mRNA and SMN protein in blood</li> <li>C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> and AUC of RG7916</li> </ul> </li> <li><b>QoL at 12 months</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SMASQ</li> </ul> </li> <li><b>Safety</b></li> </ul>

\*Patients aged <= 25 years only. \*In patients aged > 12 years only.

### Small molecules - Roche RG7916

**Figure 1: SUNFISH study design**

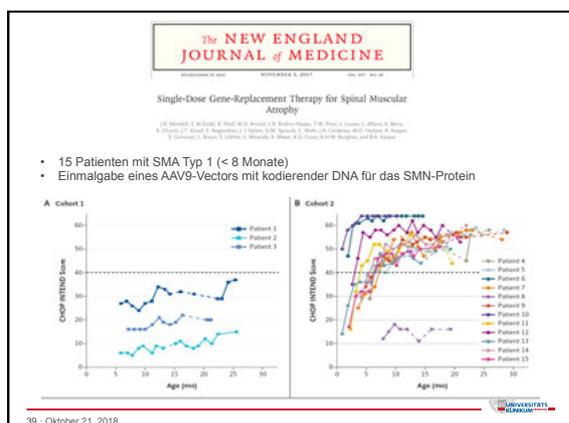
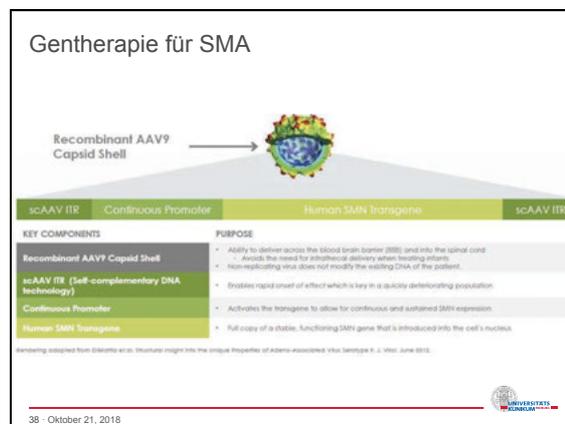
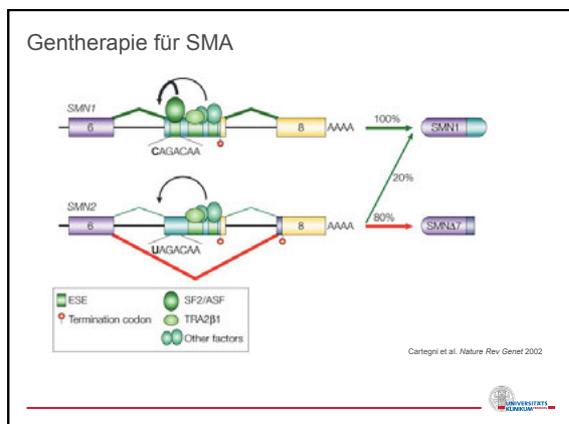
### Small molecules - Roche RG7916

**Figure 2: Median SMN protein fold change from baseline**

Time Point	Median SMN protein fold change
Day 1	1.0
Day 14	~1.5
Week 4	~2.0
Week 12	~2.3
Week 52	~2.3

### Medikamentöse Therapieansätze

- Vermehrung der Produktion von SMN Protein vom SMN2-Gen**
  - Antisense Oligonukleotide
  - Medikamente aus dem Screening
- Gentherapie**
  - AAV9 Virusvektor mit SMN1-Gen
- Neuroprotektion**
  - Olesoxime
- Zunahme der Muskelmasse**
  - Myostatin-Blockade
  - IgF-1 / Wachstumshormon (Kirschner et al.)



- ### Gentherapie für SMA (Avexis/Novartis)
- Laufende Studie für SMA Typ 1 (intravenös) (USA)
  - Intrathekale Therapie bei Kindern bis 5 Jahre (USA)
  - Studie bei präsymptomatischen Kindern
  - Studie für SMA Typ 1 in Europa in Vorbereitung
- 40 - Oktober 21, 2018

### SMARTCARE

**SMARTCARE** als Datenbank und Netzwerk für alle Behandlungszentren und alle Patienten mit SMA im deutschsprachigen Raum.

**Objektive Verlaufsbewertung aller Patienten** (unabhängig von der aktuellen Behandlung). Planung und Überwachung therapeutischer Maßnahmen.

Standardisierte und für die SMA validierte Verfahren zur Dokumentation der motorischen Funktion.

**Systematischer Vergleich verschiedener Patientengruppen** in Bezug auf natürlichen Krankheitsverlauf und Therapieeffekte.

Möglichst unabhängig von der pharmazeutischen Industrie.

41 - Oktober 21, 2018

### SMARTCARE

Verlaufsbeobachtung

	Patientenvisiten (Tage)					Weiter alle 6 Monate (alle 6 Monate unter Therapie mit Nuscherman)
	1	14	28	63	180	
Basiskonzept SMARTCARE	X					
Verlaufsbeobachtung SMARTCARE inkl. motorische Maßnahmen	X	X	X	X	X	X
Documentation/Erhebung von Daten	X	X	X	X	X	X
Physiotherapeutische Evaluation						
CHOP INTEND						
• alle Kinder < 2 Jahre						
• bei Patienten > 2 Jahren:						
o bei fehlender Stützfähigkeit						
o bei CHOP INTEND Score < 60						
HFMSSE						
• alle Patienten > 2 Jahre						
• bei CHOP INTEND Score > 50 zusätzlich zum CHOP INTEND	X			X	X	X
• bei CHOP INTEND Score < 60 anstelle CHOP INTEND						
RULM						
• alle Patienten > 2 Jahren mit Stützfähigkeit (auch im Rollstuhl)						
• alle Patienten > 2 Jahren mit Gehfähigkeit						
Optional bei erwachsenen Patienten						
o ALS Functional Rating Scale						
Lungenfunktion	X					X
Erkennen unerwünschter Ereignisse						Fortlaufend

42 - Oktober 21, 2018

### Härtefallprogramm in Deutschland

Journal of Neurological Diseases 33 (2014) 1-14  
DOI: 10.3233/JND-130115  
R.N. Pann

Research Report

#### Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany

Astrid Pechmann<sup>a</sup>, Thorsten Langer<sup>a</sup>, David Schorling<sup>a</sup>, Sabine Stein<sup>a</sup>, Sibylle Vogt<sup>a</sup>, Ulrike Schara<sup>b</sup>, Heike Kölbl<sup>c</sup>, Oliver Schwartz<sup>d</sup>, Andreas Hahn<sup>e</sup>, Kerstin Giese<sup>f</sup>, Jessica Johannsen<sup>g</sup>, Jonas Denecker<sup>h</sup>, Claudia Weiß<sup>i</sup>, Manuela Theophil<sup>j</sup> and Jambert Kirschner<sup>k</sup>

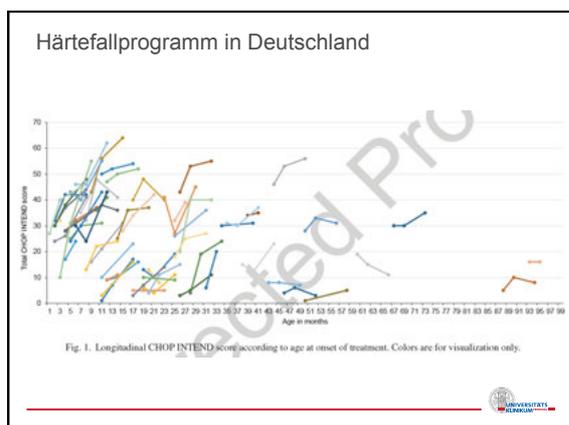
<sup>a</sup>Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany  
<sup>b</sup>Department of Neuropediatrics, Children's Hospital 1, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany  
<sup>c</sup>Department of Neuropediatrics, University Children's Hospital Münster, Münster, Germany  
<sup>d</sup>Department of Child Neurology, University Hospital Gießen, Justus-Liebig-University, Gießen, Germany  
<sup>e</sup>Department of Pediatrics, Neuropediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany  
<sup>f</sup>Department of Neuropediatrics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany  
<sup>g</sup>Department of Pediatrics and Neuropediatrics, DRK-Klinikum Westend, Berlin, Germany

### Härtefallprogramm in Deutschland

Table 2  
Contingency table showing CHOP INTEND baseline scores and changes after six months of treatment according to age at onset of treatment and SMN2 copy number<sup>a</sup>

	≤2 SMN2 copies	≥3 SMN2 copies	all SMN2 copies
≤7 months of age <sup>**</sup>	n = 11	n = 3	n = 17
Score at baseline	29.9 ± 8.3	30.3 ± 5.7	28.6 ± 8.4
Change in score	11.8 ± 4.4	12.5 ± 6.4	14.4 ± 9.2
>7 months of age	n = 27	n = 17	n = 44
Score at baseline	15.3 ± 12.0	27.2 ± 16.3	19.9 ± 14.8
Change in score	6.6 ± 7.4	7.7 ± 5.2	7.0 ± 6.6
Both age groups	n = 38	n = 20	n = 61
Score at baseline	19.5 ± 12.8	27.7 ± 15.1	22.3 ± 13.9
Change in score	8.1 ± 7.0	8.2 ± 5.3	9.0 ± 8.0

<sup>a</sup>Data are listed as mean ± standard deviation. In one child CHOP INTEND was only performed prior to treatment and in 11 children the last observation endpoint was on treatment day 60.  
<sup>\*\*</sup>In 3 children with age ≤7 months SMN2 copy number was unknown.



### Zusammenfassung – Spinale Muskelatrophie

Erste **Medikamente zur Behandlung** der SMA wurden bereits zugelassen, weitere befinden sich in der klinischen Entwicklung.

**Frühe Diagnose und Therapiebeginn** scheint besonders vielversprechend zu sein.

Ein **Neugeborenencreening** für SMA erscheint sinnvoll.

Weiterhin bleibt die **individuelle Therapieplanung** im interdisziplinären Team eine Herausforderung.

**PROAKTIV** und **REAKTIV** und **PALLIATIV**

### Klinischer Verlauf der Muskeldystrophie Duchenne

**X-chromosomaler Erbgang, 1:5.000 männliche Neugeborene**

**Progredienter Kraftverlust** und Muskelatrophie

- Erste Symptome im Kleinkindalter
- Verlust der Gehfähigkeit mit etwa 10-12 Jahren
- Kontrakturen und progrediente Skoliose

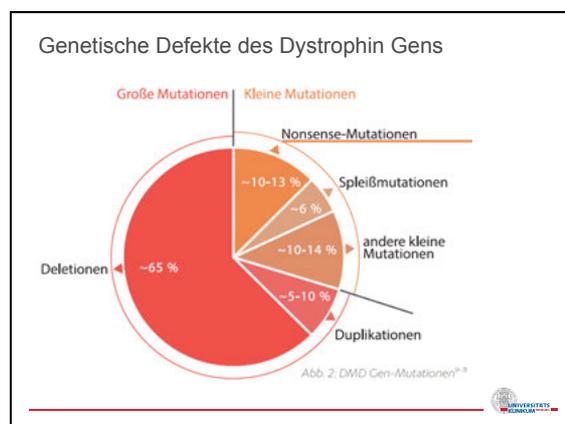
**Atemmuskelschwäche** (> 15. Lebensjahr)

- (Nächtliche) Hypoventilation
- Insuffizienter Hustenstoss

**Dilatative Kardiomyopathie** (> 15. Lebensjahr)

- Behandlung der eingeschränkten Ventrikel-funktion mit ACE-Hemmern und/oder Betablockern effektiv

Versterben der Patienten meist zwischen 20-30 Jahren



### Entwicklungsverzögerung bei DMD

**Verzögertes freies Laufen**

- Etwa 40% der DMD Jungen laufen nach dem 15 Lebensmonat
- Verzögerte laufen korreliert mit Lernstörungen (Mirski 2014)

**Allgemeine Entwicklungsverzögerung**

- Etwa 30% der DMD Jungen fallen durch eine globale Entwicklungsverzögerung auf (D'Amico 2017)



### Erstmanifestation der Muskeldystrophie Duchenne

**Kreatinkinase im Serum**

- Sensitivität 100%
- Kosten 2,68-EUR

**Laborauffälligkeiten (Zufallsbefund)**

- Erhöhte Transaminasen

**Proximale Muskelschwäche**

- Schwierigkeiten beim Treppensteigen
- Positives Gowers Zeichen
- Zehenspitzenengang

**Globale Entwicklungsverzögerung**

- Sprachentwicklungsverzögerung
- Motorische Entwicklungsverzögerung

**Zeitleiste:** Geburt → 2.-3. Lebensjahr → 4.-5. Lebensjahr



### Genetische Diagnostik bei V.a. DMD

**Indikation für direkte genetische Diagnostik des Dystrophin**

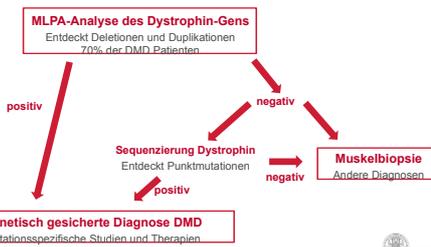
- Creatinkinase > 1.000 U/l bei Jungen
- Keine andere klare Differentialdiagnose

**MLPA-Analyse des Dystrophin-Gens**  
Entdeckt Deletionen und Duplikationen  
70% der DMD Patienten

**Sequenzierung Dystrophin**  
Entdeckt Punktmutationen

**Muskelbiopsie**  
Andere Diagnosen

**Genetisch gesicherte Diagnose DMD**  
Mutationsspezifische Studien und Therapien




### Diagnosestellung in Europa

Table 2  
Results of selected outcome and care indicators of DMD patient care for the whole cohort and different age groups in the cohort

Characteristic	Whole cohort	Children		adults <sup>c</sup>
		Young <sup>a</sup>	Intermediate <sup>b</sup>	
Mean patient age in years ± SD at diagnosis <sup>d</sup>	4.3 ± 2.5 (n = 971/1062) <sup>e</sup>	2.3 ± 1.3 (n = 122/137)	4.4 ± 2.3 (n = 665/724)	5.2 ± 2.9 (n = 134/201)
Mean time from report of first symptoms to diagnosis in years <sup>f</sup>	1.3 ± 1.8 (n = 833/1062)	0.7 ± 0.8 (n = 95/137)	1.4 ± 1.7 (n = 573/724)	1.6 ± 2.3 (n = 165/201)
Patients receiving physiotherapy	72.8% (n = 1015/1062)	78.1% (n = 819/861)	78.1% (n = 819/861)	67.9% (n = 196/201)
Patients (≥ 10 years of age) receiving echocardiography according to guidelines <sup>g</sup>	77.9% (n = 635/860)	82.2% (n = 439/459)	82.2% (n = 439/459)	67.4% (n = 196/201)
Patients who reported unplanned hospital admissions within past 2 years	13.6% (n = 1062)	8.9% (n = 861)	8.9% (n = 861)	25.4% (n = 201)

<sup>a</sup><6 years of age at questionnaire response (n = 137/1062), <sup>b</sup>6–17 years of age at questionnaire response (n = 724/1062), <sup>c</sup>≥ 18 years of age at questionnaire response (n = 201/1062), <sup>d</sup>Anova between all age groups p < 0.0001, <sup>e</sup>Numbers in parenthesis indicate the total number of evaluable responses per the total number of patients in our cohort who correspond to the descriptor, <sup>f</sup>Anova between all age groups p < 0.01. Both muscle biopsy and genetic testing diagnoses were considered. <sup>g</sup>Recommended once yearly.

CARE-NMD Projekt  
Viy et al. J Neuromuscul Dis 2017



### Diagnosestellung in Europa

N=384

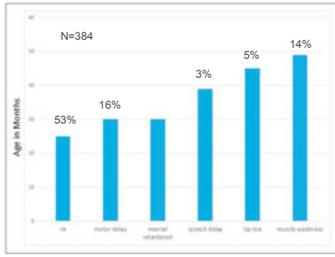
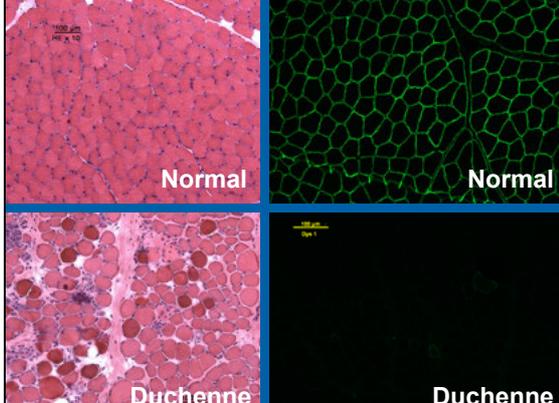


Fig. 1. In the graph are reported the mean ages at which the suspicion of a DMD was reached, in relation to the presenting symptom.

D'Amico et al. Neuromuscular Disorders 2017

**Normal** (top-left)

**Normal** (top-right)

**Duchenne** (bottom-left)

**Duchenne** (bottom-right)

### Ansatzpunkte für Medikamentöse Therapie

Fehlendes Dystrophin am Sarkolemm führt zur Desintegration des Dystrophin assoziierten Proteinkomplexes, Anfälligkeit für mechanische Schädigung der Muskelzelle

- Überlesen von prämaturom Stoppcodon, Exon Skipping, Gentherapie
- Gestörte Calcium Homöostase, Produktion von freien Radikalen, Membranschädigung

- Antioxidantien, CoQ10, Idebenone

Überschießende Immunantwort, Aktivierung profibrotischer Signalkaskaden, Zelltod

- Behandlung mit Kortison, Wirksamkeit belegt in mehreren placebo-kontrollierten Studien *Manzur 2008*
- Zusätzliche Behandlung mit Cyclosporin nicht wirksam *Kirschner 2010*
- Dissoziative Kortisonpräparate (Vamorolone)

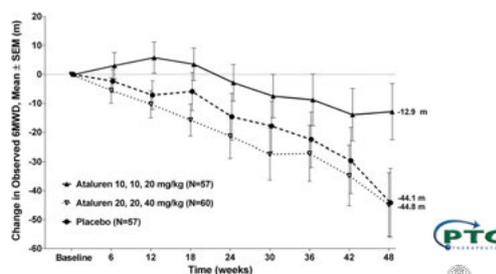
Depletion der regenerativen Kapazitäten der Muskelzellen, Atrophie, Vermehrung von Binde- und Fettgewebe

- Myostatin Blockade, IgF-1



### Medikamentöse Therapie der DMD

Ataluren (Translarna) zur Behandlung der DMD mit Nonsense Mutation  
Doppelblind, placebo-kontrollierte Studie (n=174)



*Bushby...Kirschner et al. 2014*



### Zusammenfassung – Muskeldystrophie Duchenne

Eine **frühe und exakte genetische Diagnose** ist bei der Muskeldystrophie Duchenne sinnvoll.

Vor der klinisch manifesten Muskelschwäche bestehen fast immer andere Auffälligkeiten wie **erhöhte Laborwerte oder eine Entwicklungsverzögerung**.

Die Bestimmung der **Creatinkinase im Serum ist ein günstiger und extrem sensibler Test**.

Bei deutlich erhöhter Creatinkinase sollte bei Jungen **direkt eine genetische Diagnostik des Dystrophingens** erfolgen.



### Zusammenfassung und Ausblick

Durch die **Entwicklung der genetischen Diagnostik** kann heutzutage die Ursache vieler genetischer Erkrankungen eindeutig geklärt werden.

Die Anzahl der Seltenen Erkrankungen für die **spezifische medikamentöse Therapien** zur Verfügung stehen wird weiter zunehmen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist der **Nachweis der Wirksamkeit eine Herausforderung**.

Die **frühe Diagnose** gewinnt auf der möglichen Therapie zunehmend an Bedeutung (z.B. Neugeborenscreening bei SMA).

**Verlaufskontrollen im Rahmen von Registern** können einen wichtigen Beitrag zum sinnvollen Einsatz von neuen Therapien liefern.



**Vielen Dank!**

