

Sonderpublikation
2018

JATROS

www.universimed.com

Neurologie & Psychiatrie

© iStockphoto.com/FalkCamera



**Ataluren (Translarna™)
Neue Therapiestandards
bei Muskeldystrophie vom
Typ Duchenne**

Ataluren (Translarna™)

Neue Therapiestandards bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Frühzeitige Diagnose trägt dazu bei, das Management der Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) zu verbessern. Durch die mutationsspezifische Behandlung mit Ataluren (Translarna™) lässt sich bei Patienten mit Nonsense-Mutationen die Progression der Erkrankung verzögern.

Bei der DMD handelt es sich um eine X-chromosomal rezessiv vererbte Muskelerkrankung, die etwa eines von 3600 bis 6000 männlichen Neugeborenen betrifft.¹ Klinisch ist die DMD durch progrediente Muskelschwäche, die in der späteren Adoleszenz in respiratorischer und kardialer Insuffizienz resultiert, gekennzeichnet. Menschen mit DMD haben eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung.²

Bei der DMD liegt eine Mutation im Dystrophin-Gen auf dem X-Chromosom vor, wobei es sich bei rund 80% der Patienten um eine Deletion und bei etwa 20% um Punktmutationen (Nonsense- bzw. Missense-Mutationen) handelt.³

Frühe Symptome der DMD könnten unspezifisch und unabhängig von der Muskelschwäche sein.⁴ So ist bei DMD-Patienten häufig eine verzögerte Sprachentwicklung zu beobachten. Muskulär fallen allgemeine Schwäche, Unsicherheit, häufiges Stolpern und Schwierigkeiten beim Aufrichten (Gowers-Zeichen) auf. Ein einfacher und kostengünstiger Test ist der Creatinkinase (CK)-Test, der bei Buben mit Entwicklungsverzögerungen empfohlen wird. Sind die CK-Spiegel im Normbereich, so kann eine DMD so gut wie ausgeschlossen werden, bei CK-Werten über 1000U/l ist ein spezifischer genetischer Test indiziert.

Frühe Diagnose

Eine italienische Studie hat gezeigt, dass das durchschnittliche Alter der Patienten bei Diagnosestellung 3,4 Jahre beträgt.⁵ In den meisten Fällen (54%) handelte es sich um Zufallsbefunde aufgrund

erhöhter CK- bzw. Transaminasen-Werte. Weitere Symptome, die den Verdacht auf das Vorliegen einer DMD erregten, waren motorische Entwicklungsverzögerungen (16%) und Muskelschwäche (14%).

Die frühe und exakte Diagnose der DMD ist essenzieller Bestandteil der Versorgung.⁴ Sie erlaubt den frühen Beginn von Interventionen wie etwa Physiotherapie sowie der medikamentösen Behandlung mit Kortikosteroiden oder mutationsspezifischen Therapeutika.⁶ Darüber hinaus ermöglicht sie eine frühe genetische Beratung zur Familienplanung und reduziert die Unsicherheit, die zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der finalen Diagnose besteht.⁷ Eine Möglichkeit der präsymptomatischen Diagnostik von DMD ist das Neugeborenen-Screening mittels CK-Test.⁴ Dieser ist in den meisten Screening-Programmen nicht enthalten. Aufgrund neuer therapeutischer Optionen und des potenziellen Nutzens frühzeitig einsetzender optimierter Therapiestandards („standard of care“, SoC) steigt das Interesse an einem DMD-Neugeborenen-Screening jedoch.⁸

Therapiestandards bei DMD

Eine Reihe von Faktoren hat dazu beigetragen, dass die Lebenserwartung von DMD-Patienten in den vergangenen Jahrzehnten signifikant angestiegen ist.⁹ Dazu zählen die Errichtung spezialisierter Zentren mit multidisziplinären Teams, die Einführung und kontinuierliche Verbesserung der Therapiestandards sowie pharmakologische Entwicklungen und respiratorische Interventionen.

2018 wurden aktualisierte Guidelines zu Diagnose und Management der DMD publiziert.^{1, 4, 10} Diese dreiteiligen Guidelines stehen im Internet kostenlos zum Download zur Verfügung. Die Empfehlungen in Teil 1 beinhalten die Diagnose, die neuromuskuläre Rehabilitation, das endokrine und gastrointestinale Management sowie Fragen zur Ernährung.¹ Teil 2 ist den Themen respiratorische, kardiale und Knochengesundheit sowie der orthopädischen Versorgung gewidmet.¹⁰ Der 3. Teil befasst sich mit der medizinischen Grund- und Notfallversorgung, der psychosozialen Betreuung sowie den Übergängen zwischen den einzelnen Lebensabschnitten.⁴

Auch in diesen Guidelines wird die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose betont. Wichtigstes Ziel der DMD-Behandlung ist das Verhindern bzw. Verzögern der Progression durch frühe Intervention. Dazu ist ein gut ausgebildetes multidisziplinäres Team an spezialisierten Zentren für Muskelerkrankungen essenziell. Sowohl durch pharmakologische als auch nicht pharmakologische Interventionen lässt sich die Prognose der DMD verbessern.

Mutationsspezifische Therapie

Seit 2014 ist Ataluren (Translarna™) in der EU zur Behandlung von gehfähigen DMD-Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen zugelassen.* Die Zulassung des als „orphan drug“ eingestuftes Medikaments erfolgte auf Basis der Daten einer Phase-IIb-Studie, die an 174 gehfähigen Patienten aus 37 DMD-Zentren in 11 Län-

den durchgeführt wurde.¹¹ Bei Patienten, die dreimal täglich mit einer Gesamtdosierung von 40mg/kg/Tag behandelt wurden, nahm die durchschnittliche Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) nach 48 Wochen nur um 12,8m ab, während die durchschnittliche Verkürzung der Gehstrecke unter Placebo 44,1m betrug ($p=0,056$). Auch in der ACT-DMD-Studie, einer Phase III-Studie mit insgesamt 230 Teilnehmern, konnte unter Ataluren im Vergleich zu Placebo eine geringere – wenn auch nicht signifikante – Reduktion in der 6MWD beobachtet werden.¹²

In einer Metaanalyse der Daten dieser beiden Studien konnte nun gezeigt werden, dass die Patienten in der ITT („intention to treat“)-Population und insbesondere Patienten mit einer 6MWD zwischen 300 und 400m signifikant von Ataluren profitierten.¹³

Ataluren war in den Studien gut verträglich und unerwünschte Wirkungen waren mild oder moderat.¹⁴ Dies konnte auch in der offenen Langzeit-Extensionsstudie der Phase-IIb-Studie, in die 94 Patienten eingeschlossen waren, bestätigt werden.¹⁵ Weitere Daten dieser Extensionsstudie werden erwartet. ■

Bericht und Interview:
Mag. **Harald Leitner**

* Seit 23.7.2018 ist Translarna™ für die Behandlung von gehfähigen DMD-Patienten (mit zugrunde liegender Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen) ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen.

Quelle:

„Duchenne muscular dystrophy: working together to reduce the time to diagnosis and improve patient outcomes“, Symposium von PTC Therapeutics im Rahmen des 15. International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD), 10. Juli 2018, Wien

Literatur:

- 1 Birnkrant DJ et al.: Lancet Neurol 2018; 17(5): 445-55
- 2 Bushby K et al.: Lancet Neurol 2010; 9(1): 77-93
- 3 Bladen CL et al.: Hum Mutat 2015; 36(4): 395-402
- 4 Birnkrant DJ et al.: Lancet Neurol 2018; 17(3): 251-67
- 5 D'Amico A et al.: Neuromuscul Disord 2017; 27(5): 447-51
- 6 Ross LF, Clarke AJ: Pediatr Neuro 2017; 77: 12-22
- 7 Ciafaloni E et al.: J Pediatr 2009; 155(3): 380-5
- 8 Ellis JA et al.: Neuromuscul Disord 2013; 23(8): 682-9
- 9 Passamano L et al.: Acta Myol 2012; 31(2): 121-5
- 10 Birnkrant DJ et al.: Lancet Neurol 2018; 17(4): 347-61
- 11 Bushby K et al.: Muscle Nerve 2014; 50(4): 477-87
- 12 McDonald CM et al.: Lancet 2017; 390(10101): 1489-98
- 13 Campbell CM et al.: International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD), 5.–9. Juli 2016, Toronto, Canada
- 14 Translarna™. Summary of product characteristics
- 15 Campbell CM et al.: Muscular Dystrophy Association (MDA) Conference, 19.–22. März 2017, Arlington, USA

INTERVIEW

Chancen der frühzeitigen Therapie

Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther Bernert, Wien, über frühe Diagnostik bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne und den Einsatz einer genspezifischen Therapie bereits ab dem 2. Lebensjahr.

Wie wichtig ist die frühe Diagnose bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne?

G. Bernert: Die Diagnose Muskeldystrophie Duchenne beantwortet in vielen Fällen die Frage, warum die Entwicklung eines Kindes verzögert ist. Mit der frühen Diagnose haben wir auch frühe Handlungsmöglichkeiten. Das beinhaltet einerseits die Beobachtung und andererseits das Ergreifen konkreter Maßnahmen.

Was bedeutet „früh“ in diesem Zusammenhang?

G. Bernert: Im Durchschnitt wird die Muskeldystrophie Duchenne im Alter zwischen 3 und 4 Jahren diagnostiziert. Eine frühe Diagnose würde manches verbessern. So sollte ab einem Alter von 4 Jahren eine Kortisontherapie eingesetzt werden, davor ist jedoch viel

Informations- und Aufklärungsarbeit zu leisten, da die meisten Leuten große Sorgen wegen der Nebenwirkungen von Kortison haben. Die Kortisontherapie kann aber auch nicht begonnen werden, bevor das Kind vollständig durchgeimpft ist.

Welches sind die frühen Anzeichen, die an eine Muskeldystrophie Duchenne denken lassen sollen?

G. Bernert: Sehr oft sind die frühen Zeichen unspezifisch, wie etwa sprachlicher oder motorischer Entwicklungsrückstand, Zeichen einer Haltungsschwäche oder Hypotonie. Wenn diese sehr unspezifischen Zeichen bei einem Buben auftreten und keine andere gute Erklärung vorliegt, dann soll der Schritt zur CK-Diagnostik schnell gemacht wer-



© Oesterr. Muskelforschung/Arndt Öhling

Unser Gesprächspartner:
Univ.-Prof. Dr. **Günther Bernert**, Primarius an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am Sozialmedizinischen Zentrum Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien, und Präsident der Österreichischen Muskelforschung

den. CK-Test ist billig und einfach und kann in allen Labors durchgeführt werden. Abhängig vom Ergebnis findet die weitere Abklärung statt. Ist der CK-Wert hoch oder sehr hoch, ist der Verdacht auf eine Muskeldystrophie erhärtet. Der nächste Schritt sollte die Überweisung zu einem Neuropädiater sein, der dann

weitere Untersuchungen durchführt und die genetische Diagnostik veranlasst.

Stellt sich bei der genetischen Testung heraus, dass es sich um eine Muskeldystrophie Typ Duchenne handelt, so besteht eine 10- bis 15-prozentige Wahrscheinlichkeit, dass eine Nonsense-Mutation vorliegt. Ist dies der Fall, so ist der Bub ein guter Kandidat für eine genspezifische Therapie mit Ataluren.

Unter welchen Bedingungen kann Ataluren eingesetzt werden?

G. Bernert: Bisher war Ataluren zur Behandlung von gehfähigen Duchenne-

Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen zugelassen. Aufgrund der Resultate einer aktuellen Studie¹, in der Ataluren an Kindern zwischen 2 und 5 Jahren getestet wurde, hat sich die Zulassung nun geändert und Ataluren darf bereits ab dem 2. Lebensjahr verordnet werden. Das beinhaltet eine dramatische Chance. Während noch keine abschließenden Daten zum langfristigen Effekt vorliegen, können wir basierend auf unserem Verständnis des Wirkmechanismus und des typischen Verlaufs von Duchenne ableiten, dass es hochgradig wahrscheinlich scheint, dass wir

einen deutlich besseren Effekt haben, wenn wir die Therapie im Alter von 2 Jahren beginnen. ■

Literatur:

¹ Tian C et al.: 15th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD), 6.–10. Juli 2018, Wien, Poster presented

Fachkurzinformation

Translarna™ 125 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Translarna™ 250 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Translarna™ 1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Wirkstoff: Ataluren. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation (FI). Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Translarna 125 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Jeder Beutel enthält 125 mg Ataluren. Translarna 250 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Jeder Beutel enthält 250 mg Ataluren. Translarna 1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Jeder Beutel enthält 1.000 mg Ataluren. Liste der sonstigen Bestandteile: Polydextrose (E1200), Macrogol 3350, Poloxamer 407, Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Crospovidon, Hyetellose, Vanille-Aroma, Pulver (enthält Maltodextrin, künstliche Aromastoffe und Propylenglycol), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Anwendungsgebiete: Translarna wird angewendet für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 2 Jahren (siehe Abschnitt 5.1 der FI). Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung intravenöser Aminoglykoside (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der FI). Nebenwirkungen: Sehr häufig: Erbrechen. Häufig: Verminderter Appetit, Hypertriglyceridämie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Husten, Epistaxis, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Flatulenz, Bauchbeschwerden, Obstipation, Erythematöser Hautausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, Muskuloskeletale Schmerzen in der Brust, Hämaturie, Einnässen, Pyrexie, Gewichtsverlust. Häufigkeit nicht bekannt: Veränderungen des Lipidprofils (erhöhte Triglyzerid- und Cholesterolverte), Veränderungen bei Nierenfunktionstests (erhöhte Werte für Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut, Cystatin C). Warnhinweise: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Siehe FI für weitere Informationen. Verkaufsabgrenzung: Deutschland: Verschreibungspflichtig. Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX03. Weitere Angaben: Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Pharmazeutischer Unternehmer (Inhaber der Zulassung): PTC Therapeutics International Limited, 5th Floor, 3 Grand Canal Plaza, Grand Canal Street Upper, Dublin 4, D04 EE70, Irland. Stand der Information: Juli 2018.

DUCHENNE-MUSKELDYSTROPHIE: DIE NADEL IM HEUHAUFEN

FINDEN WIR *DUCHENNE-PATIENTEN* RECHTZEITIG?

- Erkennen Sie die **unspezifischen frühen** Zeichen?
- Wissen Sie um die **Folgen** einer späten Diagnose?
- Kennen Sie den einfachsten Weg, den **Verdacht auf DMD** zu erhärten?

