

Stand der Medikamentenentwicklung / Gentherapie und laufende Studien bei Muskeldystrophie Duchenne

Juni 2020

Seltene Erkrankungen sind in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der klinischen Forschung geraten. Besonders durch das deutlich gesteigerte Verständnis molekular-genetischer Zusammenhänge konnten neue therapeutische Ansätze verfolgt werden. Klinische Symptome der Muskeldystrophie Duchenne, einer genetisch bedingten Erkrankung, werden im frühen Kleinkindesalter sichtbar. Eine gezielte therapeutische Therapie ist angesichts der Größe des Exons, auf dem verschiedene genetische Mutationen (Deletionen, Duplikationen, Punktmutationen) diagnostiziert werden, schwierig.

Im Augenblick kommt der symptomatischen Behandlung weiterhin eine entscheidende Rolle zu. Diese beinhaltet in erster Linie die Physiotherapie, eine adäquate Hilfsmittelversorgung, die Behandlung der betroffenen Organsysteme, sowie eine psychosoziale Begleitung.

Aktuelle therapeutische Aspekte

1. Zugelassene Medikamente: Cortison und Ataluren

Eine Cortisonbehandlung, welche in der sogenannten „Plateauphase der Gehfähigkeit“, d.h. wenn der Junge keine motorischen Fortschritte mehr erlangt, eingeleitet wird, steht seit vielen Jahren im Vordergrund der medikamentösen Behandlung. Es stehen uns zwei Präparate zur Verfügung, Deflazacort und Prednison. Ziel dieser Behandlung ist eine Verlängerung der Gehfähigkeit um 1 bis 3 Jahre und Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der oberen Extremitäten. Ebenso wirkt sich eine Cortisontherapie günstig auf die kardialen und respiratorischen Funktionen sowie auf eine langsamere Entwicklung einer Skoliose aus. Trotzdem sollte diese Therapie bzw. Dauer der Therapie im Hinblick auf die gut bekannten Nebenwirkungen, zum Beispiel Gewichtszunahmen, Verlangsamung des Körperlängenwachstums, bei jeder Verlaufstherapie sorgfältig überprüft werden.

Die Behandlung mit Ataluren (Translarna®) ist für Patienten ab 2 Jahren mit DMD mit einer Nonsense-Mutation zugelassen. Diese Mutation führt zu vorzeitigen Stoppsignalen, welche eine normale Produktion von Dystrophin unterbinden. Sie tritt bei ca. 10 – 15 % aller Patienten mit DMD auf. Ataluren ist chemisch ein modifiziertes Aminoglykosid, welches in der Lage sein soll, die vorzeitigen Stoppsignale zu überlesen. Ataluren wurde bei DMD-Patienten in Doppelblindstudien bis einschließlich Phase III untersucht. Eingeschlossen waren Kinder ab 5 Jahren, alle Studienpatienten erhielten zusätzlich Cortison. Diese Daten mit einer leichten Verbesserung der motorischen Funktionstests wurden als klinisch relevant eingestuft und führten in Europa Ende 2014 zur bedingten Zulassung von Ataluren.

In der Altersgruppe zwischen 2 bis 5 Jahren wurden motorische Funktionen einer kleinen Gruppe von 12 Patienten mit früheren Verläufen nicht mit Ataluren behandelten Patienten verglichen. Die Bewertung der körperlichen Aktivitäten in der behandelten Gruppe fiel günstiger aus als in der unbehandelten.

Alle in Deutschland mit Ataluren behandelten Patienten können in einer Registerstudie eingeschlossen werden. Es werden klinische Daten erhoben, die üblicherweise bei einer

Verlaufskontrolle im entsprechenden Muskelzentrum erfasst werden. Beteiligte Zentren sind: Bayreuth, SPZ Berlin, Erlangen, Essen, SPZ Frankfurt, Freiburg, MVZ Fürth, Gießen, Hamburg, Kassel.

2. Medikamente in klinischer Prüfung

Vamoloron

Vamoloron, ein Hydrocortisonpräparat, wird derzeit in klinischen Studien überprüft. Zum einen dienen die Studien der Dosisfindung, zum anderen ist es das Ziel zu untersuchen, inwieweit Vamoloron hinsichtlich Nebenwirkungen und Wirksamkeit den bisher verwendeten Cortisonpräparaten (Deflazacort, Prednison) überlegen sein könnte. Erste Ergebnisse zeigen ein motorisches Benefit. Die Studien werden nicht in Deutschland durchgeführt.

Tamoxifen

Tamoxifen zeigte in Tierversuchen eine verbesserte Muskelkraft, reduzierte Müdigkeit und erhöhte Membranstabilität der Muskelfibrille. Aktuell wird Tamoxifen in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit über 48 Wochen eingesetzt. Studienstandorte in Deutschland sind Essen und München.

Utrophin

Utrophin ist ein Protein, welches dem Dystrophin sehr ähnlich ist und während der embryonalen Entwicklung zunächst produziert wird. Diese Produktion wird aber in der weiteren Entwicklung gestoppt. Eine Hypothese verfolgt den Ansatz, dass die Hochregulierung der Produktion von Utrophin das Fehlen des Dystrophins bei DMD Patienten kompensieren könnte, vorausgesetzt es wird nach der embryonalen Phase weiter produziert.

In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass ein solches Hochregulieren von Utrophin die motorischen Symptome verbessern konnte. Drei Therapien werden derzeit in vorklinischen und klinischen Forschungen untersucht.

Weitere Substanzen werden in klinischen Studien untersucht, z. B. Givinostat, ein Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor. In vorklinischen Studien konnten eine signifikante Reduzierung der Fibrose und eine kompensatorische Muskelregeneration nachgewiesen werden. Erste klinische Studien ergaben unter einer Behandlung mit Givinostat einen signifikant erhöhten Anteil an Muskelgewebe in den Muskelbiopsien und eine reduzierte Menge an fibrotischem Gewebe. Außerdem verringerte es die Gewebsnekrose und den Fettersatz erheblich. Weitere klinische Studienergebnisse in einem größeren Kollektiv mit Überprüfung der motorischen Funktionen sind ausstehend.

3. Exon skipping

Das fehlerhafte Ablesen der genetischen Information führt zu einem Abbruch der Dystrophinproduktion. Durch das Überspringen einzelner Exonsequenzen soll mit Hilfe synthetischer allelspezifischer Oligonukleotide (ASO) der Leserahmen wiederhergestellt werden, sodass zumindest ein teilweise funktionsfähiges Protein gebildet wird. Das Problem beim Exon skipping ist, dass immer nur spezifische Mutationen innerhalb des großen Dystrophin Exons erfasst werden können. Begonnen wurde mit den am häufigsten vorkommenden Mutationsbereichen.

Golodirsen und Casimersen

Golodirsen und Casimersen (zugänglich für ein Exon 53- und Exon 45- „skipping“) werden in laufenden Phase III Studien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Inzwischen befinden sich die Patienten in der Verlängerungsstudie, das heißt alle Patienten erhalten das Studienmedikament. Diese Studie wird in Deutschland in Essen, Freiburg und München durchgeführt.

In der Phase der Verblindung und placebo-kontrollierten Golodirsen-Studie konnte ein ansteigender Dystrophingehalt in der Muskelbiopsie innerhalb 12 Monate bei Patienten gefunden werden. Golodirsen wurde im Dezember 2019 in den USA von der FDA zugelassen.

Eteplirsen

Eteplirsen (EXONDYS 51 – zugänglich für ein Exon 51- „skipping“) wurde in den USA anhand von Daten an 17 Patienten von der FDA in einem Eilverfahren im Dezember 2016 zugelassen. In Europa erfolgte die Zulassung wegen nicht ausreichender Daten bisher nicht.

4. Gentherapie

Das Ziel einer vektorvermittelten Gentherapie von DMD besteht darin, funktionelle Bereiche von Dystrophin bereitzustellen. Grundsätzlich würde das Ersetzen des mutierten Gens durch ein gesundes Gen die Krankheit heilen. Eine besondere Problematik stellt jedoch die Größe des Dystrophin-Gens dar, die mit den bisher zur Verfügung stehenden technischen Mitteln noch nicht gelöst werden konnte.

Aus diesem Grund wurde ein verkürztes „Micro-Dystrophin-Gen“ entwickelt, das besonders wichtige funktionelle Bereiche beinhaltet. Im Tiermodell konnte eine vektorvermittelte Gabe des Micro-Dystrophins die Muskelkraft erhöhen und die Verdickung des Herzmuskels reduzieren. Vor diesem Hintergrund wurden mehrere klinische Studien begonnen, um die Sicherheit und Verträglichkeit dieser vielversprechenden Therapie bei DMD-Patienten zu testen.

Dr. Sabine Borell, NMZ Freiburg

<https://www.dgm.org/stand-medikamentenentwicklung-gentherapie-laufende-studien-bei-muskeldystrophie-duchenne>