

+++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++

AADC-Mangel und Duchenne-Muskeldystrophie

Frühzeitige Diagnosestellung und Therapiebeginn entscheidend für die betroffenen Kinder

18. Januar 2022 - Auf einem von PTC Therapeutics unterstützten Symposium im Rahmen der GNP-Jahrestagung gaben Experten ein Update zu der sehr seltenen autosomal-rezessiv vererbten Neurotransmitterstörung Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangel und zur seltenen X-chromosomal rezessiv vererbten neuromuskulären Duchenne-Muskeldystrophie (DM D). Dabei betonten sie die große Herausforderung, die bei beiden Erkrankungen meist unspezifischen Symptome richtig zu deuten und frühzeitig eine exakte Diagnose zu stellen. Zudem stellten sie die derzeitigen und mögliche zukünftige Therapieoptionen sowie aktuelle Studiendaten vor.

AADC-Mangel – eine sehr seltene Neurotransmitterstörung mit schwerwiegenden Folgen

„Bei einem AADC-Mangel handelt es sich um eine sehr seltene Neurotransmitterstörung“, erläuterte Prof. Thomas Opladen, Heidelberg. Die Prävalenz liege geschätzt bei 1:500.000. Unter Kindern mit unklaren neurologischen Störungen finde man sehr viel höhere Zahlen von 1: 32.000 bis 1:182.000.^{1,2} Ein AADC-Mangel wird durch Mutationen im Dopa-Decarboxylase-Gen (DDC) verursacht, so Opladen weiter.³ DDC codiert für das Enzym AADC, das eine Schlüsselrolle bei der Neurotransmittersynthese spielt. Die betroffenen Kinder leiden an einem kombinierten Mangel an Dopamin, Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin.³ Fehlen diese Neurotransmitter, kommt es zu einer Hemmung der postsynaptischen neuronalen Signalübertragung im Zentralnervensystem, die für die motorische Entwicklung, das Verhalten und die autonome Funktion erforderlich ist.^{1,2}

Die korrekte Diagnosestellung ist eine große Herausforderung

Ein AADC-Mangel kann sich mit einer breiten Palette von teils unspezifischen Symptomen manifestieren. Auch verläuft die Erkrankung bei den betroffenen Kindern sehr unterschiedlich. „Es sind zahlreiche verschiedene DDC-Mutationen bekannt, aber es besteht keine klare Korrelation zur Schwere bzw. klinischen Ausprägung des AADC-Mangels“, betonte Opladen.¹ Zumeist treten die ersten Symptome schon im sehr frühen Säuglingsalter auf, im Mittel etwa mit 2,7 Monaten.³ Zu den möglichen klinischen Anzeichen eines AADC-Mangels zählen Muskelhypotonie, motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerungen, Bewegungsstörungen (insbesondere okulogyre Krisen sowie Dystonie, Hypokinesie) und autonome Störungen (Hyperhidrose, Hypersalivation, Ptosis, nasale Kongestion).³ „Vor allem wenn Säuglinge oder Kleinkinder mit Muskelhypotonie eine ständig verstopfte Nase haben, die auffälligen okulogyren Krisen auftreten oder sie die Meilensteine der Entwicklung nicht erreichen, sollte der Pädiater eine weiterführende Untersuchung auf AADC-Mangel in Betracht ziehen“, riet Opladen.

Die korrekte Diagnose AADC-Mangel zu stellen, ist oftmals eine Herausforderung, denn viele der häufigsten Symptome eines AADC-Mangels können auch fälschlicherweise den Verdacht auf eine Reihe anderer Erkrankungen wie Epilepsie oder Cerebralparese lenken, gab Opladen zu bedenken. Dies sei mit ein Grund dafür, dass die Diagnose AADC-Mangel oft erst verzögert gestellt werde. „Im Mittel sind die Kinder dann schon 3,5 Jahre alt.“³

Erster Schritt zur Diagnose AADC-Mangel – ein einfacher Test auf 3-OMD im Trockenblut

Bei Verdacht auf AADC-Mangel sollten bildgebende Untersuchungen – bei AADC-Mangel ist das MRT unauffällig – sowie Blut- und Urintests zum Ausschluss anderer Erkrankungen erfolgen. „Die einfachste Methode zur ersten Abklärung eines AADC-Mangels ist die Messung von 3-O-Methyldopa (3-OMD), einem Abbauprodukt von L-Dopa, im Trockenblut“, berichtete Opladen. Diesen Schnelltest bieten bereits einige Stoffwechsellabore in Deutschland an. Führend ist dabei das Stoffwechselzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg. Hier können Trockenblutkarten für den Test angefordert werden. Daneben bietet die Messung der organischen Säuren im Urin (Vanillinmilchsäure, Vanillinmandelsäure), die in vielen Laboren verfügbar ist, eine weitere einfache biochemische Ersteinschätzung. Bei Verdacht auf einen AADC-Mangel empfehlen die Konsensus-Leitlinien ausdrücklich einen Gentest zum Nachweis von Mutationen im DDC-Gen, betonte Opladen.³

Es besteht Bedarf an neuen effektiven Therapieoptionen bei AADC-Mangel

Ein AADC-Mangel kann aktuell nicht geheilt werden, und die derzeitigen in den Konsensus-Leitlinien³ aufgeführten Therapiemöglichkeiten sind begrenzt: Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-Hemmer

und Pyridoxin sowie verschiedene nicht-medikamentöse Behandlungsmaßnahmen. „Das Therapieansprechen ist aber leider oft sehr enttäuschend, sodass Bedarf an effektiveren Therapien besteht“, erklärte Opladen.

Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) – eine seltene, progressive neuromuskuläre Erbkrankheit

„Die seltene X-chromosomal rezessiv vererbte Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), die daher fast ausschließlich Jungen betrifft, wird durch eine Mutation des Dystrophin-Gens verursacht“, erklärte Prof. Dr. Maggie C. Walter, München. Bei den betroffenen Kindern wird kein funktionsfähiges Muskelprotein Dystrophin gebildet, was zu einem Abbau zunächst der Bewegungsmuskulatur, später auch der Atem- und Herzmuskulatur führt. „Die Erkrankung schreitet ständig voran, ein entscheidender Zeitpunkt ist dabei der Verlust der Gehfähigkeit: Er ist prädiktiv für die weitere Progression und korreliert zudem mit der Mortalität“, betonte Walter.⁴ Umso wichtiger sei eine Früherkennung, um mit einem rechtzeitigen Therapiebeginn das Fortschreiten der DMD zu verzögern. „Mit der frühzeitigen Diagnose und Therapie verschaffen wir den Kindern mehr Zeit und Lebensqualität“, so Walter.⁵ Unspezifische Frühzeichen einer DMD sind motorische, aber auch kognitive und sprachliche Entwicklungsverzögerungen.⁵ Dennoch erfolge eine DMD-Diagnose oft verspätet, im Mittel erst mit 3,8 Jahren.⁶ „Bei einem Jungen mit unspezifischen Entwicklungsverzögerungen, der mit 18 Monaten nicht frei gehen kann, muss man an DMD denken und die Kreatinkinase (Skelettmuskeltyp, CK-MM) im Blut bestimmen, was in den allermeisten Fällen wegweisend ist“, rät Walter.

Ataluren – die einzige zugelassene Therapie bei DMD mit Nonsense-Mutation

Mit Ataluren (Translarna™) ist seit 2014 in Europa erstmals eine kausale, progressionshemmende Therapie verfügbar. Die Zulassung erstreckt sich auf gehfähige DMD-Patienten ab 2 Jahren, deren Erkrankung auf eine Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen zurückzuführen ist (nmDMD). Eine Weiterbehandlung mit Ataluren ist auch nach dem Verlust der Gehfähigkeit möglich.⁷ Wirksamkeit und Sicherheit von Ataluren bei nmDMD-Patienten wurden in Studien gezeigt^{8,9}, erklärte Walter und ergänzte, dass dies auch für die Langzeitbehandlung im Real-World-Setting im Rahmen des STRIDE*-Registers^{10,11} bestätigt werden konnte. Die 5-Jahres-Analyse aus dem ersten internationalen Medikamentenregister für Duchenne-Patienten unter Translarna™ basiert auf den Ergebnissen von 241 Jungen aus 13 Ländern, die in den vergangenen 5 Jahren in das Register aufgenommen wurden.¹² Die Daten wurden mit dem natürlichen Krankheitsverlauf aus einer – mit Propensity Score gematchten – Kohorte der CINRG†-Studie verglichen.^{10,11,12}

Längere Gehfähigkeit und verzögerter Lungenfunktionsverlust

Die 5-Jahres-Analyse zeigte, dass nmDMD-Jungen, die mit Translarna™ plus Standardbehandlung (SoC) behandelt wurden, im Median 17,9 Jahre alt waren, als sie ihre Gehfähigkeit verloren, im Vergleich zu 12,5 Jahren bei Jungen, die nur SoC erhielten.¹² Die Jungen waren gehfähig, als sie mit der Translarna™-Therapie begannen. Die Analyse ergab zudem, dass im Alter von 12 Jahren 80 % der Jungen unter Translarna™ plus SoC noch selbstständig gehen konnten (vs. 52 % in der Kontrollgruppe).¹² Das mittlere Alter, in dem die mit Translarna™ behandelten Jungen eine prognostizierte forcierte Vitalkapazität (FVC) von weniger als 60 % erreichten, lag bei 17,6 Jahren verglichen mit 15,8 Jahren bei den Jungen ohne Translarna™.^{12,13} Diese Verzögerung des Lungenfunktionsverlustes als zusätzliches Ergebnis des Registers bei in-label behandelten Patienten ist von Relevanz, da eine FVC ≤ 60 % als Schwellenwert gilt, ab dem die Patienten in der Regel eine physikalische Atemunterstützung benötigen, erläuterte Walter.

Sie berichtete weiter, dass die Registerdaten zudem die Verträglichkeit von Translarna™ bestätigen konnten: Die Sicherheitsergebnisse, die 1.059 Patientenjahre umfassten, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil der Therapie.^{12,14}

* STRIDE = Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence

† CINRG-Studie = die Datenbank der Cooperative International Neuromuscular Research Group [CINRG] zum natürlichen Krankheitsverlauf von DMD-Patienten

Literatur

1. Himmelreich N et al. Mol Genet Metab 2019;127:12-22.
2. Chien YH et al. Lancet Child Adolesc Health 2017;1:265-273.
3. Wassenberg T et al. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z.
4. Humbertclaude V et al. Eur J Paediatr Neurol 2012;16:149-160.
5. Birnkrant DJ et al. Lancet Neurol 2018;17:251-67.
6. Vry J et al. J Neuromuscul Dis 2016;3:517-527.

7. Fachinformation Translarna™ (Ataluren); Stand Juni 2021.
8. Mercuri E et al. J Comp Eff Res 2020;9:341-360.
9. Mc Donald CM et al. Lancet 2017;390:1489-1498.
10. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02369731>
11. Bushby K et al. Poster presented at the 11th European Paediatric Neurology Society Congress, May 27–30, 2015, Vienna, Austria.
12. Mercuri E et al. Poster presented at the 26th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS) Virtual Congress, September 20–24, 2021. EP.142, <https://www.wms2021.com/>
13. Tulinius M et al. Poster presented at the 26th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS) Virtual Congress, September 20–24, 2021. EP.144, <https://www.wms2021.com/>
14. Muntoni F et al. Poster presented at the 26th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS) Virtual Congress, September 20–24, 2021. EP.141, <https://www.wms2021.com/>

Mehr Informationen über Duchenne-Muskeldystrophie unter www.hinterherstattvoll dabei.de, www.hinterherstattvoll dabei.at sowie www.duchenne.de und www.duchenne.at.

Informationen über PTC Therapeutics, Inc.

PTC Therapeutics blickt auf über 20 Jahre intensive Forschung und Entwicklung zurück und ist auf dem Weg, eines der weltweit führenden Unternehmen für seltene Krankheiten zu werden. Portfolio und Therapeutika-Pipeline von PTC Therapeutics werden ständig erweitert.

PTC Therapeutics ist ein forschendes, biopharmazeutisches Unternehmen mit Stammsitz in New Jersey, USA. Die Niederlassung der PTC Therapeutics Germany GmbH befindet sich in Frankfurt am Main. PTC erforscht und entwickelt innovative Arzneimittel, die die Übertragung genetischer Informationen kontrollieren und damit Fehlsteuerungen bei der Produktion lebensnotwendiger Eiweiße korrigieren können. PTC setzt sich dafür ein, Behandlungsoptionen für Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen zu finden, bei denen es derzeit keine ausreichenden oder kausalen therapeutischen Optionen gibt.

Weitere Informationen zu PTC Therapeutics unter www.ptcbio.de

Quelle:

46. Jahrestagung Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) - PTC Therapeutics
Salzburg/Frankfurt am Main, 16. November 2021

+++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++