Erhalt der Gehfähigkeit bei Muskeldystrophie Duchenne (DMD)

Tadalafil zeigt keine Potenz bei DMD

Fragestellung: Kann das Potenzmittel Tadalafil die fortschreitende Verschlechterung der Gehfähigkeit bei Muskeldystrophie Duchenne (DMD) verlangsamen?

Hintergrund: Tadalafil ist eine Substanz, die den Blutfluss im Skelettmuskel durch Ankurbeln des Stickstoff-cGMP-Signalwegs zu verbessern scheint, und die vielversprechende Ergebnisse bei unterschiedlichen Tiermodellen (Zebrafisch, Maus, Hund) für DMD gezeigt hatte. Die Phosphodiesterase 5 (PDE-5)-Inhibition verlängert durch die Modulation verschiedener Signalketten die Halbwertszeit von cGMP, verbessert Skelett- und Herzmuskelfunktion und Atmung in *mdx*-Mäusen sowie das Überleben in dystrophindefizienten Zebrafischen durch Vermeiden von Muskelischämie, -schädigung und -ermüdung. Nelson et al. [1] zeigte bei zehn DMD-Patienten unter Steroid- und

kardioprotektiver Medikation, dass Tadalafil den Verlust von Dystrophin in Muskelzellen durch metabolisches Re-Programmieren von Muskelfasern kompensiert, zum Beispiel durch erhöhte Resistenz gegen kontraktionsinduzierte Schäden, sicht-

bar durch eine bessere Aktinfilamentorganisation an der Z-Scheibe.

Patienten und Methodik: Die doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie schloss 331 DMD-Patienten zwischen sieben und 14 Jahren ein, die über 48 Wochen zu täglich 0,3 mg/kg KG, 0,6 mg/kg KG oder Placebo randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) zu Beginn und nach 48 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren North Star Ambulatory Assessment und Timed Function Tests, während Performance of Upper Limbs (PUL) als ein präspezifizierter explorativer Endpunkt gewählt wurde.

Ergebnisse: Tadalafil konnte die Verschlechterung der Gehfähigkeit der DMD-Patienten nicht verlangsamen; die niedrigere Dosierung der Substanz war allerdings mit einer Stabilisierung des PUL-Scores bei Patienten > zehn Jahre assoziiert; die Autoren schlagen eine weitere Untersuchung der Effekte von Tadalafil auf die Armfunktion vor. Offen bleibt die Frage, ob ein früherer Einsatz der Substanz vor dem siebten Lebensjahr hilfreich sein könnte.

Schlussfolgerung: Tadalafil ist kein geeignetes Medikament, um den fortschreitenden Gehverlust bei DMD aufzuhalten.

Dubrovsky AL, Topaloglu H, Miceli MC et al; Tadalafil DMD Study Group. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2017; 89: 1811 – 20

– **Kommentar** von Maggie C. Walter, München

Mäuse sind keine Menschen – Translation bleibt eine Herausforderung

Auch wenn DMD nach wie vor nicht heilbar ist, liegt durch enorme Fortschritte in der Grundlagenforschung und ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie mittlerweile eine breite Palette neuer therapeutischer Ansätze vor. Realistisches Ziel der meisten dieser neuen Therapien ist nicht die Heilung, sondern eine deutliche Verbesserung der Muskelkraft und -funktion. Bislang profitieren die Patienten aber noch kaum von diesen Entwicklungen, da nur wenige neue Therapieansätze den Weg vom Forschungslabor hin zum Patienten erfolgreich durchlaufen haben, selbst wenn – wie auch im Fall von Tadalafil – die präklinischen Daten zunächst hoffnungsvoll waren. Eine Erfolg versprechende Therapie bei DMD müsste früh in der Entwicklung und Progression der Erkrankung einsetzen – zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr –, um den fortschreitenden Verlust von Muskulatur und damit einhergehend der motorischen Funktion zu stoppen; klinische Studien mit Endpunkten wie dem 6-MWT oder dem North Star Ambulatory Assessment können in diesem Alter aber mitarbeitsbedingt noch nicht durchgeführt werden, was ein großes Dilemma für die Wirksamkeitsprüfung neuer Substanzen bei DMD darstellt und vielleicht auch deren Effekt minimiert, da er zu spät im Erkrankungsverlauf einsetzt.

Für erbliche Erkrankungen wie DMD wird in der Zukunft wohl ein ganzer Cocktail von Substanzen notwendig sein, um wirklich eine spürbare Veränderung des Phänotyps zu errei-

chen, von der genbasierten kausalen Therapie wie Genersatztherapie, über Phänotypmodulation wie Exon Skipping, Stopcodon Readthrough oder Utrophinhochregulation, bis hin zu symptomatischen Therapien mit antiinflammatorischer, antifibrotischer, antioxidativer, membranstabilisierender oder mitochondrienstimulierender Wirkung [2]. Und – Mäuse sind eben keine Menschen – die Translation von der *mdx*-Maus zum DMD-Patienten bleibt eine Herausforderung [3]!

Referenzen

1. Nelson MD et al. *Neurology* 2014; 82: 2085 – 91
2. Walter MC et al. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 681 – 5
3. Warren HS et al. *PNAS* 2015; 112: E345

Prof. Dr. med. Maggie C. Walter M.A.

Oberärztin, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
E-Mail: maggie.walter@lrz.uni-muenchen.de