

Neuer Ansatz gegen Dystrophinmangel bei Duchenne-Muskeldystrophie in Sicht

— Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine progredient verlaufende neuromuskuläre Erkrankung. Ursache sind Mutationen im Dystrophin-Gen. Neuartige Gentherapien zielen darauf, die Expression des Proteins wieder zu erhöhen.

Mit einer Inzidenz von 1 : 3600 bis 1 : 6000 neugeborenen Jungen gehört die DMD zu den seltenen Erkrankungen [Bushby K et al. Lancet Neurol. 2010;9:77-93]. Aufgrund eines X-chromosomal rezessiv vererbten Gendefekts haben die betroffenen Kinder einen quantitativen oder qualitativen Mangel an Dystrophin, einem für die Stabilität und Struktur von Muskelzellen wichtigen Protein [Aartsma-Rus A et al. J Med Genet. 2016;53:145-51]. Fehlt Dystrophin, degenerieren die Muskeln nach und nach; es kommt zu fortschreitendem Muskelschwund und Muskelschwäche. In der Regel sterben die Erkrankten in ihren Zwanzigern, weil zunehmend auch Herz- und Atemmuskulatur betroffen sind [Broomfield J et al. Neurology. 2021;97:e2304-e2314]. In den ersten zwei bis drei Lebensjahren

fallen Verzögerungen der motorischen – mitunter auch der kognitiven und sprachlichen – Entwicklung auf, berichtete PD Dr. Florian Brinkert, niedergelassener Pädiater in Hamburg. Typische Frühsymptome sind ein positives Gowers-Zeichen, ein unbeholfenes Gangbild und Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Diagnostisch wegweisend ist eine deutlich erhöhte Kreatinkinase (CK) im Serum. Spätestens dann sollten die Betroffenen zur gendiagnostischen Abklärung und multidisziplinären Versorgung an ein neuromuskuläres Zentrum (NMZ) überwiesen werden, betonte Brinkert.

„Derzeit gibt es nur krankheitsmodulierende Therapien, aber keine Heilung“, stellte Dr. Jessika Johannsen, Oberärztin am Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin des UKE Hamburg, fest. „Best Standard of Care“ sei die Gabe von Kortikosteroiden, die jedoch mit einem breiten Spektrum von Nebenwirkungen wie Kleinwuchs, verzögertem Pubertätseintritt, Osteoporose und pathologischen Frakturen verbunden sind. Mit gentherapeutischen Ansätzen, bei

denen ein funktionelles Dystrophin in die wichtigsten Zielgewebe eingebracht wird, wird eine kausale Behandlung angestrebt. Die Umsetzung einer vektorbasierten Genaddition erweist sich aber aufgrund der Größe des Dystrophingens jedoch als schwierig. Das Gen sei viel zu groß, um in den auf adenoassoziierten Viren (AAV) fußenden Vektor zu passen, mit dem sich Gene in Zellen schleusen lassen, gab Johannsen zu bedenken. Um das Problem der limitierten Transportkapazität der AAV-Vektoren zu umgehen, wurden verkürzte Sequenzen des Dystrophin-Gens, sogenannte Mini-Dystrophine, für den Gentransfer entwickelt, die nur für die wichtigsten Abschnitte des Proteins kodieren [Duan D et al. Nat Rev Dis Primer. 2021;7:13; Fortunato F et al. J Clin Med. 2021;10:820]. Das innovative gentherapeutische Konzept wird in einer derzeit laufenden randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie untersucht [Clinicaltrials.gov: NCT04281485].

Abdol A. Ameri

Symposium „Duchenne-Muskeldystrophie von der Früherkennung zur Transition“ beim Kongress für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Hamburg, 23.9.2023; Veranstalter: Pfizer

Wachstumshormon Somapacitan zur einmal wöchentlichen Gabe verfügbar

— Mit dem langwirksamen Wachstumshormon Somapacitan (Sogroya®) können jetzt auch Kinder mit Wachstumshormonmangel ab drei Jahren einmal wöchentlich behandelt werden. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der subkutanen wöchentlichen Gabe sind mit der einmal täglichen Therapie vergleichbar.

„Das neue Molekül ist ein wirklicher Durchbruch, weil es die Behandlung enorm vereinfacht“, betonte Prof. Dr. Martin Wabitsch, Leiter der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie und des endokrinologischen Forschungslabors am Universitätsklinikum Ulm. Die bislang verfügbare tägliche Substitutionstherapie führte im Laufe der Behandlungsjahre vielfach zu einer abnehmenden Therapieadhärenz und schlechteren klinischen Ergebnissen. Die Folgen des Wachstumshormonmangels (growth hormone deficiency, GHD) bei

Kindern und Jugendlichen sind Kleinwuchs und gesundheitliche Beeinträchtigungen. Bei Erwachsenen können Übergewicht mit vermehrtem Bauchfett sowie veränderten Blutfettwerten, geringerer Knochendichte, Depressionen und Antriebslosigkeit auf einen Wachstumshormonmangel hinweisen, etwa als Folge von Hypophysentumoren oder schweren Schädel-Hirn-Verletzungen. Die verlängerte Halbwertszeit des Wachstumshormon-Analogs Somapacitan ermöglicht eine reversible Bindung an körpereigenes Albumin. Geprüft wurde die Sicherheit und Wirksamkeit in der randomisierten Phase-III-Vergleichsstudie REAL4, an der 200 präpubertäre Kinder mit GHD teilnahmen [Miller BS et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(12):3378-88]. Zum Einsatz kamen 0,16 mg/kg/Woche Somapacitan (n = 132) versus 0,034 mg/kg/Tag Somatotropin (n = 68). „Die Ergebnisse zeigten eine Wachstumsge-

windigkeit von 11,2 cm pro Jahr unter Somapacitan versus 11,7 cm unter Somatotropin (einmal täglich). Bei vergleichbarer Wirksamkeit offenbarten sich zudem keine Unverträglichkeiten oder sicherheitsrelevanten Ereignisse“, berichtete Wabitsch. Die entsprechende Behandlung des Wachstumshormonmangels bei Erwachsenen prüfte die REAL1-Studie, die Somapacitan ebenfalls gute Wirksamkeit und Sicherheit bei Minderung des viszeralen Fetts belegte [Johannsson G et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4):e1358-e1376]. Somapacitan ist seit November 2023 auf dem deutschen Markt erhältlich und steht in einem vorgefüllten Fertipen (FlexPro® Pen) für die wöchentliche Applikation zur Verfügung.

Dr. Ellen Jahn

Presseveranstaltung: „Weitere Innovation von Novo Nordisk: Markteinführung von einmal wöchentlichem Wachstumshormon Somapacitan“, 9.11.2023; Veranstalter: Novo Nordisk