



Detail-Informationen über die Therapiestudie "Immunsuppressive Therapie der Muskeldystrophie Duchenne mit niedrigdosiertem Prednison und Cyclosporin A"

Die Muskeldystrophie Duchenne (DMD) ist die häufigste Erkrankung der Muskulatur im Kindesalter. Sie betrifft fast ausschließlich das männliche Geschlecht. Ihre Häufigkeit beträgt 1 auf 3.500 neugeborene Knaben. In Deutschland sind etwa 2.000 Jungen von der Krankheit betroffen, jährlich werden etwa 100 Neuerkrankungen bekannt.

Die DMD ist eine genetische Erkrankung, deren Ursache auf einem Defekt eines Gens auf dem X-Chromosom beruht. Dieser Gendefekt verhindert die Bildung von Dystrophin, einer Eiweißsubstanz der Muskelfaser. Das Fehlen von Dystrophin verursacht eine vermehrte Durchlässigkeit und Verletzlichkeit der Zellmembran und einen vermehrten Einstrom von Calcium-Ionen. Dies hat einen Untergang der Muskelfasern und mit der Zeit einen Schwund der Muskulatur zur Folge, die Muskeln werden zunehmend durch Bindegewebe ersetzt.

Die Hauptsymptome der Erkrankung bestehen in fortschreitendem Verlust der Muskelkraft und Versteifung der Gelenke. Folge hiervon sind im Laufe der Jahre abnehmende Mobilität und schwere Haltungsfehler. Zwischen dem achten und zwölften Lebensjahr verlieren die Patienten die Fähigkeit zu Gehen. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei guter medizinischer Versorgung heute zwischen 20 und 40 Jahren.

Welche Behandlungsmöglichkeiten bestehen bei DMD?

Die Muskeldystrophie Duchenne ist eine genetische Erkrankung. Trotz intensiver, anhaltender Bemühungen der Grundlagenforschung können der genetische Defekt und die fehlende Dystrophinbildung heute noch nicht behoben werden. Derzeitiges Ziel der Behandlung ist es, die Muskelkraft und die Mobilität so lange wie möglich zu erhalten. Zahlreiche Maßnahmen können hierzu beitragen: Krankengymnastik, Ergotherapie, orthopädische Hilfsmittel, Operationen und verschiedene Medikamente.

Welche Rolle spielen Immunprozesse bei DMD?

In den letzten Jahren haben sich Hinweise verdichtet, dass bei DMD neben der genetischen Ursache auch von Anfang an Entzündungsprozesse eine Rolle spielen. Der Krankheitsverlauf wird von Immunzellen (Lymphozyten und Makrophagen) mitbestimmt. Diese Lymphozyten sehen denen sehr ähnlich, welche bei der Immunerkrankung Polymyositis - einer nicht ererbten, sondern erworbenen Muskelentzündung - gefunden werden. Bei der muskeldystrophen Maus konnte gezeigt werden, dass

das Eindringen dieser Immunzellen in den Muskel zu einer Zerstörung der Muskelfasern führt. Man stellt sich heute vor, dass es durch den massiven Zerfall von Eiweißen innerhalb der Muskelzelle zu einer Störung der Immunsteuerung und zu einer Abwehrreaktion gegen körpereigenes Gewebe kommt. Ein therapeutisches Eingreifen in diesen Immunprozess kann zu einer Milderung des Verlaufes bei DMD führen.

Erfahrungen mit immunsuppressiver Behandlung

Eine der wirksamen Möglichkeiten, den Kraftverlust bei DMD über Jahre hinaus abzuschwächen, ist die Behandlung mit Kortikoiden. Kortison ist ein Hormon der Nebennierenrinde und eins der am stärksten wirksamen Immunsuppressiva (= die Immunabwehr unterdrückende Medikamente). Kortikoide sind pharmazeutisch hergestellte, meist stärker wirksame Kortisonabkömmlinge. In zahlreichen Studien bewirkten sie bei Knaben mit DMD gelegentlich eine Zunahme, vor allem aber ein langsameres Nachlassen der Muskelkraft. Dieser Effekt kam vielen Patienten zu Gute und konnte die Lebensqualität positiv beeinflussen. Leider traten aber bei der bisher üblichen täglichen Einnahme häufig beträchtliche Nebenwirkungen auf: abnorme Gewichtszunahme, Verminderung des Wachstums, Auftreten von Grauem Star und Kalkmangel des Knochens.

Um diese Nebenwirkungen zu verhindern oder wenigstens zu vermindern, werden die Kortikoide seit einiger Zeit von vielen Ärzten nicht mehr täglich, sondern in einem sog. "intermittierenden" Schema verabreicht. So werden auch in dieser Studie alle Patienten mit einer gegenüber dem früheren Gebrauch deutlich verminderten Kortikoiddosis behandelt. Und zwar soll das Medikament Prednison (Handelsname Decortin) jeweils über einen Zeitraum von 10 Tagen eingenommen werden, denen 10 Tage Prednison-Pause folgen. Dieses 10/10-Schema wird zyklisch wiederholt.

Während wir sicher sind, dass die Kortikoidnebenwirkungen mit diesem Schema entscheidend vermindert werden können, müssen wir nach eigenen und in der wissenschaftlichen Literatur mitgeteilten Erfahrungen aber auch befürchten, dass die Wirkung geringer sein wird als mit dem herkömmlichen, höherdosierten Behandlungsschema.

Wie kann die Prednisonwirkung verstärkt werden?

Viele Immunkrankheiten (u.a. chronische Leber-, Nieren- und Muskelentzündungen) müssen über Jahre immunsuppressiv behandelt werden. Um in dieser Situation Kortikoide einsparen und ihre Nebenwirkungen reduzieren zu können, ist es seit langem üblich, sie mit einem zweiten immunsuppressiven Medikament zu kombinieren.

Das einzige nicht-kortisonartige immunsuppressive Medikament, bei welchem bereits einmal bei Knaben mit DMD eine positive Wirkung auf die Kraft gezeigt wurde, ist Cyclosporin A. Es handelte sich um zwei an derselben Klinik durchgeführte, zwei und sechs Monate dauernde offene Studien mit zusammen 25 Patienten, bei denen allerdings kein Vergleich mit unbehandelten Kindern erfolgte. Die Dosierung betrug 5 mg/kg Körpergewicht. Auch bei mdx-Mäusen, die an einer ähnlichen Krankheit

wie DMD leiden, konnte kürzlich gezeigt werden, dass mit niedrig dosiertem Cyclosporin A der unter ständiger Laufrad-Belastung zu erwartende Kraftverlust von 60% verhindert werden konnte. Hochdosiertes Cyclosporin A (25 mg/kg Körpergewicht und mehr) führt allerdings bei Mäusen zu einer Hemmung der Muskelregeneration, und auch bei Menschen gelegentlich zu Muskelbeschwerden. Aufgrund dieser Datenlage haben wir Grund zu der Annahme, dass Cyclosporin A in niedriger Dosierung bei DMD ein nützliches und bezüglich der Muskelregeneration sicheres Medikament ist. Dies ist aber bisher nicht als wissenschaftlich bewiesen anzusehen.

Cyclosporin A wird in unterschiedlicher Dosierung seit vielen Jahren als zusätzliches oder auch alleiniges Medikament bei der Behandlung von chronischen Entzündungsprozessen eingesetzt. In der Erwachsenenmedizin stellt Cyclosporin eine unverzichtbare und gewinnbringende Therapie dar. In den letzten Jahren wurde auch im Kindesalter eine gute Wirkung von Cyclosporin A bei verschiedenen Autoimmun-Krankheiten nachgewiesen, für die es auch behördlich zugelassen ist (Nierenentzündung, Aderhautentzündung, chronische Arthritis, Abstoßung bei Organtransplantationen).

Leider ist auch Cyclosporin A kein ganz nebenwirkungsfreies Medikament. Die Nebenwirkungen sind aber dosisabhängig und durch Kontrolle der Blutkonzentration und einiger Laborwerte gut zu beherrschen. Mögliche, dosisabhängige Nebenwirkungen von Cyclosporin A sind eine Einschränkung der Nierenfunktion, ein Anstieg des Blutdruckes, Zunahme der Körperbehaarung, Zahnfleischschwellung, Appetitstörungen und Müdigkeit. Bei der in dieser Studie gewählten niedrigen Dosierung von 3,5-4 mg/kg Körpergewicht sind diese Nebenwirkungen jedoch selten und immer rückbildungsfähig, sie verschwinden nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen des Medikaments. Da der Abbau des Medikaments durch andere Medikamente beeinflusst werden kann, darf eine Vielzahl von Medikamenten nicht zusammen mit Cyclosporin A verabreicht werden.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Es soll untersucht werden, ob die Wirkung von Prednison durch die Kombination mit Cyclosporin A verbessert und dadurch – bei der Möglichkeit die Prednisondosis zu reduzieren – die Nebenwirkungen insgesamt vermindert werden können.

Im einzelnen sollen die folgenden zwei Fragen beantwortet werden:

- 1) Kann Cyclosporin A, wenn es alleine eingenommen wird, wirklich kurzfristig zu einem Anstieg der Muskelkraft führen?
- 2) Kann eine Kombination aus Cyclosporin A mit intermittierendem Kortison langfristig den Kraftverlust besser abbremsen als intermittierendes Kortison alleine?

Um diese Fragen mit wissenschaftlicher Gültigkeit beantworten zu können, muss die Cyclosporin A-Behandlung mit einer „Scheinbehandlung“ (=Plazebo) verglichen werden. Ethisch und rechtlich ist das zulässig, weil über die erwünschte Wirkung von Cyclosporin A noch keine gesicherten Kenntnisse

vorliegen. Insgesamt ist die Teilnahme von 150 Patienten erforderlich, um ein gesichertes Studienergebnis erreichen zu können.

Welche Patienten können an der Studie teilnehmen?

Um eine Auswertung der Studie zu ermöglichen, müssen die Patienten bestimmten Auswahlkriterien genügen.

Zu den „Einschlusskriterien“ gehören:

1. Männliche Patienten ab dem Alter von fünf Jahren.
2. Funktionell unabhängige Gehfähigkeit (mindestens 50 Meter weit freies Gehen ohne Hilfe, ohne Halten an Möbeln oder Orthesen).
3. Gesicherte Diagnose DMD, bestätigt durch das klinische Erscheinungsbild und eine CK-Erhöhung (> 10 mal obere Normgrenze), zusammen mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
 - Dystrophin-Immunfluoreszenz und/oder –Immunoblot-negative Muskelbiopsie.
 - Positive Gendeletion für DMD (mit theoretischer Verschiebung des Leserasters).
 - Positive Familienanamnese mit bestätigter (Biopsie, Immunologie, Genetik) DMD.
4. Ausreichende Kooperationsfähigkeit bei den Untersuchungen.
5. Das Kind ist in der Lage, die Studienmedikation in Form von Kapseln oder Saft zu schlucken (zu testen mit Plazebokapseln).

Die folgenden „Ausschlusskriterien“ dürfen nicht vorliegen:

1. Vorangegangene Behandlung der DMD mit Kortikoiden.
2. Änderung einer Medikation oder eines Nahrungszusatzes (Kreatinmonohydrat, Vitamine, sonstige Spezialdiäten) im Rahmen der Behandlung der DMD innerhalb der letzten drei Monate.
3. Einnahme von Clenbuterol und anderen Sympathomimetika innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt des Patienten.
4. Teilnahme an einer anderen klinischen oder experimentellen Studie innerhalb der letzten drei Monate.
5. Kontraindikationen gegen die Einnahme von Cyclosporin A: Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin > 0,7 mg/dl), unkontrollierter Bluthochdruck (RR syst. oder diast. > 95%ile der Altersnorm, s. Anhang), bekannte Allergie gegen die Substanz, unkontrollierte Infektionskrankheiten, maligne Tumore, schwerwiegende Lebererkrankungen, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Notwendigkeit einer Dauertherapie mit Medikamenten, die pharmakokinetisch mit CsA interferieren (s. Liste in 2.1).
6. Kontraindikationen gegen die Einnahme von Prednison: Bekannte Anamnese einer gastrointestinalen Blutung, Katarakt, Diabetes mellitus, unkontrollierter Bluthochdruck, unkontrollierte Infektionen (insbesondere TBC- und Herpesinfektionen, systemische Mykosen), ausgeprägte Osteoporose, 8 Wochen vor und 2 Wochen nach einer Impfung, Glaukom.

Wie wird die Studie ablaufen?

Um beide Fragen in einer Studie und mit denselben Patienten klären zu können, wird diese aus zwei Abschnitten bestehen:

Im ersten Studienabschnitt mit einer Dauer von drei Monaten erhalten die Patienten nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) entweder Cyclosporin A-Kapseln (3,5-4 mg/kg/Tag in zwei Gaben täglich) oder ein Placebo, welches aus Milchzucker besteht und keine Nebenwirkungen besitzt.

Im anschließenden zweiten Studienabschnitt mit einer Dauer von einem Jahr erhalten alle Patienten Prednison in einer Dosis 0,75 mg/kg/Tag in einem Zyklus von zehn Tagen Therapie und zehn Tagen Pause. Zusätzlich erhalten die Kinder weiterhin wie in der ersten Phase entweder Cyclosporin A oder Placebo.

Alle Kinder, auch die für das Placebo randomisierten, erhalten also vom vierten bis zum fünfzehnten Monat der Studie eine wirksame Behandlung mit niedrigdosiertem, intermittierendem Prednison!

Wie wird die Studie praktisch durchgeführt?

Um eine einheitliche Behandlung und Auswertung der Befunde im Rahmen der Studie sicherzustellen, wurden neun über ganz Deutschland verteilte Muskelzentren und je ein Zentrum in Österreich und der Schweiz als Behandlungszentren ausgewählt und speziell trainiert. Diese sind in alphabetischer Reihenfolge:

- Universitätskinderspital Basel, Prof. Dr. Lütschg
- Universitätskinderklinik Berlin, Dr. A. von Moers
- Universitätskinderklinik Dresden, Dr. G. Heubner
- Universitätskinderklinik Essen, Prof. Dr. Th. Voit
- Universitätskinderklinik Freiburg, Dr. J. Schessl, Prof. Dr. R. Korinthenberg
- Universitätskinderklinik Göttingen, Prof. Dr. E. Wilichowski
- Universitätskinderklinik Kiel, Prof. Dr. U. Stephani
- Universitätskinderklinik Mainz, Prof. Dr. B. Reitter
- Universitätskinderklinik München, Prof. Müller-Felber
- Städt. Klinikum Neuss, Dr. U. Schara
- Von Pyer'sches Kinderspital Wien, Chefarzt PD Dr. Bernert

Wenn sich eine Familie für eine Teilnahme ihres Sohnes an der Studie interessiert und glaubt, dass die oben genannten Einschlusskriterien zutreffen (und die Ausschlusskriterien nicht vorliegen), sollte sie sich zunächst mit einem dieser elf Behandlungszentren in Verbindung setzen.

Dort wird der zuständige Arzt nochmals anhand der strengen Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen, ob das Kind als Teilnehmer dieser Studie in Frage kommt. Hier zu gehören auch eine erste „Screening-Untersuchung“ mit Blutentnahme, um unbekannt Vorerkrankungen nicht zu übersehen.

Wenn der Patient geeignet ist und er und die Sorgeberechtigten der Teilnahme an der Studie nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung zugestimmt und dies durch ihre Unterschrift dokumentiert

haben, wird er von der Studienzentrale in Freiburg nach einem Zufallsverfahren der Behandlungsgruppe „Cyclosporin A“ oder „Plazebo“ zugeteilt.

Cyclosporin A oder Plazebo werden in identisch aussehenden Kapseln an das behandelnde Muskelzentrum geschickt, der Inhalt der Kapseln ist lediglich durch eine Medikationsnummer gekennzeichnet. Weder der Patient, die Eltern oder der behandelnde Arzt wissen während der gesamten Dauer der Studie (bis zur Auswertung des letzten Patienten!), ob in den Kapseln Cyclosporin A oder Plazebo enthalten ist. Für den Notfall erhält der Arzt allerdings einen verschlossenen Umschlag, in dem verzeichnet ist, ob das Kind Cyclosporin A oder Plazebo enthält. Wenn dieser Umschlag geöffnet und die Verblindung damit gebrochen wird, muss das Kind aus der Studie ausscheiden (dies sollte deshalb nur bei schweren Nebenwirkungen oder zum Beispiel bei einem schweren Unfall mit Intensivbehandlung geschehen!).

Der Patient bekommt dann während der gesamten Dauer der Studie, das heißt über 15 Monate, morgens und abends eine nach Körpergewicht berechnete Dosis des Studienmedikamentes in möglichst kleiner Zahl von Kapseln. Ab dem Anfang des vierten Monats, das heißt über 12 Monate, erhält er zusätzlich morgens zum Frühstück Decortintabletten, wie oben geschildert jeweils für 10 Tage, gefolgt von 10 Tagen Pause.

Während der gesamten Studiendauer finden zur *Erfassung des Behandlungserfolges* regelmäßige Untersuchungen im örtlichen Muskelzentrum statt. Insgesamt sind in den 15 Monaten der Studie sechs Kontrolltermine zur intensiven Untersuchung des Kindes vorgesehen: nach 6 und 12 Wochen, sowie nach 6, 9, 12 und 15 Monaten. Es handelt sich dabei um „kleine“ und „große“ Termine. Bei den kleinen Terminen wird das Kind vom Arzt körperlich untersucht. Es werden bestimmte Bewegungstests mit der Stoppuhr gemessen (z.B. Zeit für 10 m Gehstrecke, Zeit für das Aufstehen vom Boden), und es wird zur frühzeitigen Erkennung eventueller Nebenwirkungen eine Blutprobe aus der Vene entnommen (Cyclosporinspiegel, Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte). Bei den großen Terminen wird ein „manueller Muskeltest“ von 16 Muskeln auf jeder Körperseite (die Krankengymnastin schätzt dabei die Kraft mithilfe ihrer eigenen Hände ein), eine handgehaltene Myometrie von fünf Muskeln (die Krankengymnastin misst dabei die Kraft mit einem technischen Gerät) und eine Einschätzung der krankheitsbezogenen Lebensqualität (die Eltern füllen dazu einen Testfragebogen aus) durchgeführt.

Zur *Überwachung und Früherkennung eventueller Nebenwirkungen* sind zusätzliche Untersuchungen geplant und erforderlich. Diese werden im ersten Studienabschnitt nach 2, 4 und 8 Wochen und danach monatlich erfolgen. Wenn der Patient sehr weit vom behandelnden Muskelzentrum entfernt wohnt, können diese Untersuchungen auch durch die Heimatklinik oder den Haus- oder Kinderarzt durchgeführt werden. Es handelt sich um eine klinische Untersuchung nach einer Check-Liste, eine Blutdruckmessung und eine Bestimmung der Nierenwerte und des Cyclosporinspiegels im Blut. Auch hier werden die Laboruntersuchungen kostenlos für den Arzt im zentralen Studienlabor in Freiburg durchgeführt.

Wenn es unter der Studie zu einem Anstieg der Nierenwerte auf mehr als 130% des Ausgangswertes oder zu einem pathologischen Blutdruckanstieg kommt, muss die Cyclosporindosis aus Sicherheitsgründen reduziert werden. Es ist davon auszugehen, dass sich die Werte damit wieder normalisieren werden. Familie und Arzt wissen jetzt zwar, dass das Kind mit Cyclosporin behandelt wird, der Patient kann aber dennoch in der Studie weiterbehandelt werden. Nur wenn sich die Werte nach 4 Wochen nicht normalisiert haben, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Aus Sicherheitsgründen wird während der Studie zu den genannten Zeitpunkten der Cyclosporin-Spiegel im Blut gemessen. Der Patient und der behandelnde Arzt erfahren diese Werte nicht. Falls der Spiegel bei einem Patienten einmal erhöht sein sollte, wird ein unabhängiger Arzt in der Studienzentrale in Freiburg eine Dosisverminderung vorschlagen. Damit durch diesen Vorgang die „Verblindung“ nicht durchbrochen wird, wird die Studienzentrale gelegentlich auch bei Kindern der Placebogruppe eine Dosisminderung vorschlagen. Auf diese Weise können diese Kinder in der Studie weiter doppelblind untersucht und ausgewertet werden.

Während der 15-monatigen Studienbehandlung werden die Studienmedikamente (Cyclosporin A/Placebo und Decortin) kostenlos von der Studienzentrale zur Verfügung gestellt. Danach kann der Patient nach dem Willen der Familie und der Entscheidung seines Arztes weiter auf Kosten der Krankenkasse mit Decortin behandelt werden. Er bleibt weiterhin in der Betreuung seiner Klinik, und die behandelnden Ärzte sind gebeten, weiterhin über sein Befinden an die Studienzentrale zu berichten.

Aktueller Stand der Studie

Seit dem Start der Patientenaufnahme im Januar 2004 bis Anfang April 2005 wurden mehr als 60 Knaben mit DMD in die Studie eingeschlossen. Bis zum Abschluss der Studie, der für Ende 2006 geplant ist, müssen noch weitere 90 Patienten rekrutiert werden, um zuverlässige Untersuchungsergebnisse gewinnen zu können.

Die bisher untersuchten und behandelten Patienten sind mit dem Verlauf der Studie zufrieden. Nennenswerte Nebenwirkungen traten bei den Kindern bislang nicht auf, die Medikation wurde von allen gut vertragen. Selbst die Häufigkeit der zahlreichen Untersuchungen und Blutentnahmen wurde von den Kindern und Ihren Familien akzeptiert und ohne größere Probleme ertragen.

Wichtiges für Studienteilnehmer

Entsprechend den Forderungen des Arzneimittelgesetzes (§ 40 Abs.3) sind die Teilnehmer an dieser Therapiestudie für den Fall, dass sie bei deren Durchführung als Folge der angewandten Arzneimittel oder der vorgenommenen Untersuchungsmaßnahmen eine Schädigung ihrer Gesundheit erleiden, versichert. Die Teilnahme an der Studie ist absolut freiwillig. Sie kann von Patient und Eltern jederzeit und ohne Angabe von Gründen beendet werden, ohne dass dadurch Nachteile für die weitere Behandlung des Kindes in der betreuenden Klinik oder einer anderen Klinik entstünden. Auch im Fall eines Studienabbruchs sollte allerdings eine sorgfältige Abschlussuntersuchung erfolgen.

Studienleitung: Prof. Korinthenberg, Dr. Kirschner, Dr. Schessl. Klinik II: Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg, Tel.: +49-761-2704315, Fax: +49-761-2704475, e-mail: rudokori@kikli.ukl.uni-freiburg.de