

279. internationaler ENMC Workshop:

Tagungsort: Hoofddorp, Niederlande

Titel: Klassifikation, klinische Betreuung, Zielparameter und Biomarker bei FSHD mit Beginn im Kindesalter: hin zu standardisierter klinischer Betreuung und zur Möglichkeit klinischer Studien.

Datum: 1. -3. November 2024

Organisatoren: Dr C. E. Erasmus (The Netherlands), Prof. K. Mathews (USA), Dr K. de Valle (Australia), Prof. T. Willis (UK).

Übersetzung durch:

Deutsch: Wolfgang Müller-Felber

Schwedisch: Thomas Sejersen

Französisch: Pierre Laurian

Niederländisch: Jildou Dijkstra

Spanisch: Andrés Nacimiento

Portugiesisch: Cristiane Moreno

Italienisch: Valeria Sansone

Teilnehmer:

Tracey Willis, Katy de Valle, Katherine Mathews, Corrie Erasmus, Nicol Voermans, Wolfgang Müller-Felber, Thomas Sejersen, Tayla Dor, Valeria Sansone, Meredith James, Andrea Klein, Derek Willis, Sam Geuens, Andres Nacimiento, Ria de Haas, Ian Woodcock, Jeff Statland, Linda Lowes, Hugh MacMillan, Christiane Moreno, Bettina Henzi, Jildou Dijkstra, Michelle Mellion, Anke Lanser, Ally Roets, Pierre Laurian, Violeta Stoyanova, Georgio Tasca, Amy Halseth, Ash Dugar.

Zusammenfassung des Workshops:

Der 279. internationale ENMC Workshop fand vom 1.-3. November 2024 in Hoofddorp, Niederlande, statt. 27 Teilnehmer einschließlich Kliniker, Forscher, Patientenvertreter und Vertreter der Industrie aus 14 verschiedenen Ländern beteiligten sich.

Hintergrund und Ziele:

Die fazioscapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) ist eine erbliche Muskelerkrankung, die in der Regel zunächst zu einer Schwäche der Gesichts- und Schultermuskeln führt und dann auf Beine, Rumpf und andere Muskeln übergreift. FSHD wird zwar oft als Krankheit des Erwachsenenalters angesehen, bei vielen Betroffenen treten die Symptome jedoch bereits in der Kindheit auf. Bei denjenigen mit Beginn der Krankheit in der frühen Kindheit kommt es häufig zu ausgeprägteren körperlichen Einschränkungen und Behinderungen. Jüngste Bemühungen internationaler Forschungsnetze haben die besonderen Bedürfnisse von Kindern mit FSHD hervorgehoben. Eine weltweit gültige standardisierte Versorgung und einheitliche Methoden zur Verlaufsbeobachtung der Symptome fehlen bei dieser jungen Gruppe noch. Unterschiede in der Art und Weise, wie Daten erhoben und Symptome gemessen werden, erschweren den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien. Klinische Studien zu potenziellen Behandlungen für Erwachsene und ältere Teenager mit FSHD sind im Gange. Es ist von entscheidender Bedeutung, das Krankheitsspektrum im Kindesalter zu beschreiben (oder zu klassifizieren), Standardrichtlinien für die Behandlung festzulegen und genaue Methoden zur Messung des Krankheitsverlaufs zu finden, um

sicherzustellen, dass Kinder von neuen Behandlungen profitieren können, sobald diese verfügbar sind.

Zu den Zielen des Workshops gehörten die Beschreibung allgemein gültiger klinischer Gruppen (oder Phänotypen) , der Versuch zu einer einheitlichen Klassifizierung/Terminologie und zu einheitlichen Markern für den Schweregrad für Kinder mit FSHD zu kommen., die Überprüfung und Verfeinerung aktueller Behandlungsrichtlinien sowie die Identifizierung von Wissenslücken. Darüber hinaus zielte der Workshop darauf ab, Herausforderungen für klinische Studien mit Kindern und Möglichkeiten, diese zu erleichtern, aufzuzeigen, die Zusammenarbeit zwischen Fachleuten des Gesundheitswesens weltweit zu fördern und mit pharmazeutischen Unternehmen zusammenzuarbeiten, um die Gestaltung klinischer Studien so zu gestalten, dass sie allen Kindern, auch denjenigen am schwereren Ende des Spektrums, am besten dienen. Eine Umfrage, die von den Teilnehmern vor der Tagung ausgefüllt wurde, trug zur Gestaltung der Diskussion bei.

Sitzung 1: natürlicher Verlauf und Klassifikation der klinischen Phänotypen der FSHD im Kindes- und Jugendalter

Der Workshop begann mit einem Überblick über FSHD bei Kindern. Man war sich einig, dass die FSHD ein Kontinuum von Krankheiten mit Beginn in verschiedenen Altersstufen darstellt. Es herrschte Übereinstimmung darüber, den Begriff „infantile FSHD“ nicht mehr zu verwenden. Als Alternative wurde eine früh einsetzende FSHD mit Schwäche der Gesichtsmuskulatur im Alter von unter 5 Jahren vorgeschlagen.

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit FSHD treten die Symptome vor dem 18. Lebensjahr auf, wobei das klinische Erscheinungsbild sehr unterschiedlich sein kann. Die vielfältigen Erscheinungsformen der FSHD wurden in mehreren Längsschnittstudien hervorgehoben, in denen die Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden. Am einen Ende des Spektrums stehen Kinder mit deutlicher Schwäche, die rasch fortschreitet, und vermehrt mit Symptomen durch Beteiligung anderer Organe verbunden ist wie Schwerhörigkeit, Sehstörungen und in einigen Fällen Lernschwierigkeiten oder Epilepsie.

Bei der Betrachtung des Krankheitsspektrums könnten möglicherweise Gruppen basierend auf klinischem Erscheinungsbild und Krankheitsdynamik kombiniert mit genetischen und kernspintomographischen Befunden gebildet werden. Bei der Einteilung in klinische Untergruppen muss der Kontext und der Zweck der Untergruppenbildung berücksichtigt werden, z. B. klinische Studien, biologische Grundlagenforschung oder die klinische Versorgung. Forscher aller Art sollten darauf achten, die von ihnen untersuchte Population genau zu beschreiben. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die besten Prädiktoren für das Fortschreiten der Symptome - und den Zeitrahmen dafür - zu ermitteln.

Sitzung 2: Leitlinien zur klinischen Betreuung von Kindern/Jugendlichen mit FSHD

Die zweite Sitzung befasste sich mit der klinischen Betreuung von Patienten mit pädiatrischer FSHD. Bisher gibt es keine pädiatrischen Leitlinien hierfür. Man war sich einig, dass die Leitlinien sowohl allgemeine als auch primär bei pädiatrischer FSHD auftretende Merkmale wie Sehstörungen und Hörverlust abdecken sollten. Darüber hinaus sollte die Bedeutung psychologischer Aspekte, der Rehabilitation und sportlicher Aktivitäten sowie des Übergangs

junger Menschen in die Erwachsenenversorgung berücksichtigt werden. Die Patientenvertreter betonten, wie wichtig es ist, sich mit Fragen der Kommunikation und der sozialen Teilhabe zu befassen und wie diese mit der psychischen Gesundheit und dem psychischen Funktionieren zusammenhängen.

Sitzung 3: Parameter für den klinischen Verlauf

In der Sitzung über Parameter zur Erfassung des klinischen Verlaufs wurde die Komplexität der genauen Bewertung der motorischen Funktion und der Lebensqualität (QoL) unter Verwendung standardisierter Leistungstest, Patienten-Fragebögen (PROs) und komplexerer technologiegestützter Messungen bei pädiatrischer FSHD hervorgehoben. Der Einfluss des kindlichen Wachstums und des Entwicklungsfortschritts auf die motorische Funktion wurde betont. Wesentliche Meßinstrumente wie FSHD-COM Peds und der Raum, der vom Patienten aktiv erreicht werden kann, bieten zuverlässige Möglichkeiten zur Bewegungsmessung, auch wenn sie nicht in allen Situationen geeignet sind. Es wurde betont, dass altersentsprechende Normwerte und ein standardisierter Satz von Messwerten zur Beschreibung der Funktion für die Verwendung in Registern und Forschungsstudien erforderlich sind. Die PROs zeigten, dass Kinder mit FSHD im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen mehr Schmerzen, Müdigkeit und eine geringere Lebensqualität aufweisen. Tragbare Geräte (wie Bewegungssensoren) und Auswertungen von Videos erfassen Bewegungsdaten von Kindern mit FSHD im Alltag, auch wenn die einheitliche Unterstützung durch die Eltern und die Standardisierung im häuslichen Umfeld eine Herausforderung bleiben.

Es wurden mehrere Überlegungen zur Planung pädiatrischer klinischer Studien zu FSHD angesprochen. Neben der Notwendigkeit klinisch aussagekräftiger Zielparameter wurde auch die Notwendigkeit sorgfältig überlegter Ein- und Ausschlusskriterien betont. Zu den aktuellen Herausforderungen gehören die Definition relevanter Zielparameter, Kenntnisse der Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs und die Berücksichtigung der Auswirkungen des normalen Muskelwachstums und der normalen Entwicklung, die fälschlicherweise für einen Behandlungseffekt gehalten werden könnten. Praktische Überlegungen, wie die Durchführung von Muskel-MRT und Biopsien bei jüngeren Kindern, wurden ebenfalls diskutiert. Ethische Erwägungen im Zusammenhang mit pädiatrischen Studien unterstrichen die Bedeutung der Einwilligung und die Notwendigkeit den Unterschied zwischen einer Studie und einer Behandlung in einer klar verständlichen Sprache zu vermitteln. Aus Sicht der Aufsichtsbehörden und der Pharmaindustrie wurden die Genehmigungsverfahren für Arzneimittel im Allgemeinen und die Besonderheiten bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln diskutiert. Die Fragen reichten von der Validierung von Biomarkern bis hin zur Zusammenarbeit mit den Aufsichtsbehörden. Die Sitzung schloss mit dem Hinweis auf die Notwendigkeit einer Studieninfrastruktur und der Einbeziehung von Patienten, um einen fairen Zugang zu künftigen Behandlungen zu gewährleisten.

Sitzung 4: Bereitschaft zu klinischen Studien und Mitbeteiligung der Patienten

In der abschließenden Sitzung wurden mehrere Herausforderungen bei der Planung klinischer Studien zu FSHD bei Kindern erörtert. Dabei wurde auf die Notwendigkeit präziser Biomarker zur Erfassung von Änderungen, zur Dokumentation des Krankheitsfortschritts und zur Bewertung der Wirkung einer Behandlung hingewiesen. Es wurde eingeräumt, dass die Unterschiede in Schwere und im Fortschreiten der Erkrankung bei Kindern mit FSHD die Studienplanung komplexer machen. Biomarker oder gesundheitsbezogene klinische Informationen können zur Diagnose, zur Überwachung von Krankheitsveränderungen oder zur Erfassung eines Behandlungseffekts

verwendet werden. Blutbasierte Marker werden derzeit erforscht, haben aber ihre Grenzen. Die Muskelbildgebung mittels MRT und Ultraschall ist nützlich, um Muskelveränderungen über die Zeit zu verfolgen, haben allerdings ihre jeweiligen Vor- und Nachteile. Künftige und laufende Muskel-MRT- und Ultraschallprojekte werden die Geschwindigkeit und Art der Veränderungen bei Kindern klären.

Ein Patientenvertreter wies auf die Bedeutung hin, möglichst unterschiedliche Gruppen von Patienten in Studien einzubeziehen, um die Sicherheitsdaten zu verbessern und Behandlungsmöglichkeiten für alle zu schaffen. In dieser Sitzung wurde auch hervorgehoben, wie Selbsthilfegruppen wie die FSHD Society Forschung, gemeinsame Zusammenarbeit und die Interessenvertretung für Familien, die von FSHD im Kindesalter betroffen sind, unterstützen. Die Diskussionen konzentrierten sich auch auf die Notwendigkeit globaler, standardisierter Protokolle und wesentlicher Zielparameter für pädiatrische FSHD-Studien, um eine bessere Vergleichbarkeit und Einheitlichkeit der Daten zu erreichen.

Zusammenfassung und Schlußfolgerung:

Es herrschte Einigkeit darüber, dass der Begriff „infantile FSHD“ nicht mehr verwendet werden sollte, da es sich bei der FSHD um ein Krankheitsspektrum handelt, und es wurde vereinbart, dass bei der Erörterung der FSHD bei Kindern die eingeschlossene Population beschrieben werden sollte (z. B. Alter bei Krankheitsbeginn, genetische Testergebnisse, usw.). Es ist klar, dass weitere Forschungsarbeiten erforderlich sind, um eine pädiatrische Unterkategorie auf der Grundlage von beobachteten und überprüften Merkmalen zu erstellen.

Einig war man sich auch über die Notwendigkeit von Überlegungen zur klinischen Betreuung der pädiatrischen FSHD, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Aspekte der krankheitsspezifischen klinischen Betreuung, der psychologischen Betreuung und des Transitionsprozesses beim Übergang ins Erwachsenenalter.

Die Definition von Zielparametern für die klinische Versorgung, das Verständnis der Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs und die Berücksichtigung der Auswirkungen des normalen Wachstums auf die Bewertung der Ergebnisse sowie der MRT- und Ultraschall-Biomarker erfordern weitere Forschung.

Um einen aussagekräftigen Vergleich der Daten zu ermöglichen und die Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten, sind globale, standardisierte Protokolle und unbedingt zu erfassende Zielparameter für pädiatrische FSHD-Studien erforderlich.

Nächste Schritte:

- Einrichtung einer Arbeitsgruppe für Zielparameter zur Entwicklung eines vorgeschlagenen Minimaldatensatzes sowohl für die klinische Versorgung als auch für die klinische Forschung, einschließlich therapeutischer Studien.
- Einrichtung einer Arbeitsgruppe für Betreuungsstandards (standards of care) zur Entwicklung konsensbasierter Empfehlungen für Kinder mit FSHD. Dieses Dokument wird als Ergänzung zu den kommenden FSHD-Betreuungsleitlinien dienen, die voraussichtlich 2024/2025 veröffentlicht werden.

Beide Arbeitsgruppen werden eng mit dem International Clinical Research Network (ICRN) zusammenarbeiten, einer weltweiten Kooperation von Forschern und Klinikern, die sich für ein besseres Verständnis und eine bessere Behandlung der FSHD einsetzen.

- Patientenvertreter aktualisieren den „Leitfaden für Schulen“ der FSHD-Gesellschaft, um diesen international anwendbar zu machen. Außerdem entwickeln sie FAQ, die als Informationsquelle für Kinder und Jugendliche mit FSHD und ihre Eltern dienen sollen.

- Mitteilung der Ergebnisse der Arbeitsgruppen und des Workshops auf dem Internationalen FSHD-Forschungskongress (IRC) in den Niederlanden 2025.

- Ein vollständiger Bericht wird innerhalb von 6 Monaten in der Zeitschrift “Neuromuscular Disorders” veröffentlicht.