



## **280<sup>th</sup> ENMC International Workshop**

**Location:** Hoofddorp, The Netherlands

**Title: Diagnostic criteria and outcome measures in primary mitochondrial myopathies**

**Date:** 22-24 November 2024

**Organisers:** Prof. M. Mancuso (Italy), Prof. C. Kornblum (Germany)

Early Career Researchers (ECR): Dr. P. Lopriore (Italy), Dr. L. Semmler (Germany)

### **Translations of this report by:**

German by Dr. Luisa Semmler; Italian by Dr. Piervito Lopriore; Spanish by Dr. Marcello Bellusci; French by Dr. Manuel Schiff; Danish by Prof. John Vissing; Dutch by Dr. Mirian Janssen; Hungarian by Prof. Rita Horvath

**Participants:** Prof. M. Mancuso (Italy), Prof. C. Kornblum (Germany), Dr. R. Artuch (Spain), Dr. M. Bellusci (Spain), Prof. E. Bertini (Italy), Prof. V. Carelli (Italy), Dr. J. van den Aemele (United Kingdom), Prof. F. Distelmaier (Germany), Prof. M. Hirano (USA), Prof. R. Horvath (United Kingdom), Dr. M. Janssen (Netherlands), Prof. A. Karaa (France/ USA), Prof. T. Klopstock (Germany), Dr. C. Lamperti (Italy), Prof. R. McFarland (United Kingdom), Dr. Y. Ng (United Kingdom), Prof. M. Schiff (France), Prof. S. Servidei (Italy), Prof. T. Taivassalo (USA), Prof. J. Vissing (Denmark), Dr. P. Lopriore (Italy), Dr. L. Semmler (Germany), K. Waller (patient representative, United Kingdom), Dr. V. Stoyanova-Beninska (Netherlands)

### **Magyar fordítás**

#### **A meeting hátttere és céljai:**

Az elsődleges (primer) mitokondriális betegségek (PMD-k) olyan genetikai rendellenességek, ahol a változatos klinikai tünetek hátterében a mitokondriális oxidatív foszforilációs (OXPHOS) rendszer defektusa áll. Ennek okai a nukleáris DNS (nDNS) vagy a mitokondriális DNS (mtDNS) mutációiból erednek, és az egyik leggyakoribb veleszületett anyagcsere-hibának számítanak, a becslések szerint 5000 felnőttből körülbelül 1 előfordulási gyakorisággal. A PMD-k gyakran perifériás idegeket és izmokat

érintenek, így ezek az öröklött neuromuszkuláris rendellenességek csoportjába tartoznak. A PMD-k klinikai diagnosztizálása kihívást jelent a tünetek multiszisztémás jellege miatt, amelyhez különböző orvosi szakterületek bevonása szükséges. Ezen túlmenően jelentős akadályt jelent, hogy még nem teljesen ismerjük ezen betegségek pathomechanizmusát, a klinikai tünetek természetes progresszióját, valamint a diagnózishoz és a súlyosság előrejelzésére használt biomarkerek nem elég specifikusak és érzékenyek.

Az elsődleges (primer) mitokondriális myopathiák (PMM) a PMD-k egy alcsoportját képviselik, amelyek túlnyomórészt a vázizmokat érintik. Ezek a rendellenességek bármely életkorban megjelenhetnek, de a súlyosabb fenotípusok gyakran gyermekkorban jelentkeznek.

2016 novemberében a jelenlegi résztvevők többsége Rómában találkozott egy konszenzus meetingen, aminek az eredményeként megjelentettek egy konszenzus cikket a következő címen: „Klinikai tesztvizsgálatok, amik alkalmasak terápiás beavatkozások követésére primer mitokondriális myopathiák esetében gyermekeknél és felnőtteknél”.

(1)

Ezen a találkozón a PMM fogalmát először határozták meg, mint egy konkrét betegségcsoport, és ajánlásokat fogalmaztak meg, hogy milyen tesztek alkalmasak leginkább a terápiás eredmények lemérésére gyermekeknél, valamint a felnőttek esetében. Számos klinikai trial folyamatban van vagy hamarosan indulni fog PMM-es betegekben, és ezeknek az eredményeit azóta számos tanulmányban publikálták. Ezen kívül több mint tíz gyógyszeripari vállalat jelentette be a PMM-t célzó új molekulák kifejlesztését.

Ezért fontosnak tartottuk a PMM-mel kapcsolatos konszenzus információinak frissítését és kiterjesztését az újonnan felfedezett “outcome measure (OM)” mérésekre, beleértve a betegek által jelentett Patient Reported Outcome Measure-eket (PROM) és új potenciális biomarkereket, amiket a PMM klinikai követésére és intervenciós klinikai vizsgálatokban próbáltak ki. Ezen túlmenően útmutatásra van szükség az új digitális egészségügyi technológiák (DHT) PMM-ben történő használatára vonatkozóan, hogy kiaknázzuk a bennük rejlő lehetőségeket.

#### **Ezért a workshop elsődleges céljai a következők voltak:**

- a PMM definíciójának felülvizsgálata, a fenotípusos formák aktualizálása és a diagnosztikus algoritmus felállítása;
- a betegség természetes lefolyásának megismerése és leírása mind felnőttek, mind gyermekek esetében;

- az OM-ek és a való életbeli kihívások feltérképezése, és az új adatok integrálása a korábbi konszenzus eredményeivel, levonva a korábbi és jelenlegi klinikai vizsgálatok tanulságait;
- konszenzusra jutni abban, hogy melyik OM-ek, PROM-ok, funkcionális mérések, biomarkerek és egyéb vizsgálatok alkalmasak a betegségterhelés mértékének pontos lemérésére;
- a PMM-ben alkalmazható új terápiás gyógyszerek feltárása.

### **A workshop eredményei**

A workshopot megelőzően a résztvevők részletesen áttanulmányozták az utóbbi évek szakirodalmát, és kigyűjtötték az olyan új cikkeket, amelyek 2017 után (az előző konszenzus után) jelentek meg a PMM diagnózisáról, kezeléséről és a PMM-ben használt outcome measure-ökről (OM). Ezenkívül olyan egyéb, a témához tartozó területekről is gyűjtöttek új információkat, mint például a metabolikus myopathiák és egyéb, a PMM-hez hasonló neuromuszkuláris betegségek. A „Delphi folyamatot” követve a meeting előtt több online felmérést végeztek, ahol a résztvevők survey-eket választottak meg, hogy felmérjék, mely területeken van erős konszenzus, és mely kérdéseknél eltérőek a vélemények. Az utóbbi kérdések speciális figyelmet kaptak a meetingen a konszenzuskeresés elősegítése érdekében.

A workshopon megbeszélésre kerültek az európai és amerikai PMM betegnyilvántartások, és hogy az ilyen “registry”-kben milyen adatok állnak rendelkezésre. A meetingen megbeszélésre került, hogy ezen adatok feldolgozására és elemzésére számos projekt van folyamatban – egyes országokon belül és nemzetközi együttműködések keretében –, amelyek eredményeinek összefoglalása és nemzetközi hálózatok felépítése a PMM betegek követésére és kezelésére pozitív hatású lehet.

Ezt követően a résztvevők megvitatták az elmúlt években a PMM-re vonatkozó új klinikai vizsgálatok eredményeit. A szakembereken kívül jelen volt az angol mitokondriális beteggyesület, a Lily Alapítvány érdekképviselői menedzsere, aki áttekintést adott a betegek perspektívájáról a klinikai vizsgálatokban való részvétellel kapcsolatban. Nagyon hasznos volt megvitatni, hogyan gondolkodnak a betegek, és mik azok a problémák és szempontok, amelyekkel szembe kell nézniük a klinikai vizsgálatokban való részvétel tekintetében.

Ezenkívül az Európai Orvosi Ügynökség (European Medicine Agency, EMA) szakértője részletesen elmagyarázta, milyen speciális megítélést igényelnek a ritka és rendkívül ritka betegségek klinikai vizsgálatait és az ezekben alkalmazott gyógyszerek, valamint hogyan lehet előrelépést elérni az új gyógyszerek engedélyeztetése terén.

## **A PMM definíciója**

A PMM olyan primer mitokondriális genetikai rendellenességen alapuló betegség, amely jelentős mértékű izomérintettséggel jár. A mitokondriumok másodlagos érintettségével járó egyéb betegségek nem számítanak PMM-nek. A PMM két fő típusa annak alapján különíthető el, hogy a beteg személy progresszív külső szemizomgyengeségben (ophthalmoplegiában, PEO) szenved-e vagy sem.

A résztvevők egyetértettek abban, hogy a normális légzési lánc enzimaktivitások nem zárják ki a PMM-et, mivel felnőtt betegek esetében az enzimaktivitások gyakran normálisak lehetnek. Ha PMM gyanúja merül fel, a vérből származó DNS genetikai vizsgálata az első lépés. Ha azonban ez negatív, a diagnózis megerősítéséhez bizonyos esetekben izombiopsziára lehet szükség.

Anyai öröklődésmód vagy tipikus PMM-prezentáció esetén hasznos lehet a gyakori mtDNS-mutációk/delációk tesztelése az exome- vagy genomszekvenálás előtt. Kivétel ez alól az mtDNS delációja felnőtteknél, amely a vérben nem detektálható, és csak az izom- és vizeletüledékből izolált DNS-ben mutatható ki.

## **Hasznos klinikai “outcome measure”-k PMM betegek esetében**

### **PROMs (Patient Reported Outcome Measures)**

A korábban jóváhagyott skálák közül az NMDAS/NPMDS részeként használt fáradtság súlyossági skálát (FSS) valós kohortokban validálták, míg más skálák kifejezetten PMM-re készültek. A legmegfelelőbbnek az olyan PROM-ok kombinálása javasolt, amelyek különböző tüneteket fednek le, mint például a fájdalom, a fáradtság, a terheléses intolerancia, a mindennapi élet tevékenységeiben való korlátozottság vagy a gondozókra háruló terhek. Ezek alkalmazásának hasznosságát más neuromuszkuláris betegségek, például a myasthenia gravis és a metabolikus myopathiák esetében gyűjtött tapasztalatok indokolják.

### **Klinikai skálák**

Számos klinikai skálát kifejezetten mitokondriális betegségekre terveztek, ilyen például a Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS), a Newcastle Gyermekek Mitokondriális Betegség Skála (NPMDS) és a Nemzetközi Gyermekek Mitokondriális Betegség Skála (IPMDS). Ezenkívül más neuromuszkuláris betegségeknél alkalmazott skála is alkalmas lehet PMM esetében. A résztvevők megegyeztek abban, hogy a PMM-specifikus skálák hasznosak, ezenkívül arra a következtetésre jutottak, hogy számos egyéb, túlnyomórészt motoros tüneteket lefedő skála is hasznos lehet. Ezek közé tartozik

a **Hammersmith Functional Motor Scale Expanded** és a **Gait, Stair, Gower Maneuver and Chair (GSGC)** kompozíciós skála. Továbbá megegyezés született kevésbé specifikus hatókörű skálákról is, mint például a **Physician Global Assessment (PhGA)** és a **Clinical Global Impression (CGI)**, amelyek a klinikus, illetve a beteg általános véleményét tükrözik a tünetek súlyosságáról. Felnőtt PMM-betegek esetében a fáradtsági skálák a leginkább javasoltak, míg gyermekeknél jól alkalmazható a **Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)** a PMM-ben szenvedő gyermekek életminőségének értékelésére.

### **Funkcionális és teljesítménymérő tesztek**

Bár a funkcionális tesztek és a teljesítménymérő tesztek két külön csoportban tárgyalták, jelentős átfedés van közöttük. A járóképesség felmérésére a következő tesztek a legmegfelelőbbek: 6 perces járásteszt, 6 perces járásteszt lejtővel (sétált méter/perc), 12 perces járásteszt, spontán járási sebesség. Kizárólag felnőttek számára ajánlottak a gyors motoros funkció teszt (QMFT), az időzített felállás és indulási teszt és az ötszöri ülésből-felállás teszt a motoros funkciók értékeléséhez. Ezenkívül javasolható a koordináció és egyensúly mérése nyitott és csukott szemmel (például tandem járás esetében). Gyermekek esetében a következő állapotfelmérő tesztek bizonyultak a legjobbnak: North Star Ambulatory Assessment (NSAA), Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET), ez utóbbi alkalmas felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek számára is. Ha egy résztvevő nem felel meg a CPET-nek, helyette szubmaximális terhelési teszt végezhető, amely a vér laktát- és pulzusszámértékét méri. Ezenkívül a 30 másodperces ülve-állva teszt végrehajtása hasznos lehet felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt. Légzési gyengeség gyanúja esetén megállapodás született a maximális belégzési nyomás (MIP) méréséről.

### **Biomarkerek**

A klinikai gyakorlatban a mitokondriális betegségek más betegségektől való megkülönböztetésére csupán néhány laboratóriumi vizsgálat alkalmazható a vérben, a cerebrospinális folyadékban, az izombiopsziában és képpalkotó eljárások segítségével. Potenciális új biomarkerek is elérhetők, különösen két ilyen marker ismert: a **GDF15** (növekedési differenciációs faktor 15) és az **FGF21** (21-es fibroblaszt növekedési faktor). Ezeket a PMM differenciáldiagnózisában játszott szerepük alapján és klinikai outcome-ként való hasznosságuk szempontjából értékelték, azonban egyik sem érte el a biomarkerek esetében elvárt magas specificitást és szenzitivitást. Ezért a meetingen arra a következtetésre jutottak, hogy ezeknek a biomarkereknek a validálásához még több adat szükséges.

## **Digitális egészségügyi technológiák (DHT-k)**

Valamennyi résztvevő egyetértett abban, hogy a mai napig nincsenek validált DHT-k a PMM értékelésére, és nem publikáltak döntő tanulmányokat erről a témáról. További tanulmányokat kell végezni az ilyen eszközök továbbfejlesztéséhez és validálásához a PMM-ben. A kutatási irodalom és az egyéb neuromuszkuláris betegségekkel kapcsolatos tapasztalatok alapján a csoport egy DHT-készletet javasolt, amelyet a jövőben a PMM-re összpontosító tanulmányokban lehetne használni. Konkrétan, a csoport a következőkre összpontosított: járás- és mozgáselemzés hordható technológiákkal (például gyorsulásmérő a távoli fizikai aktivitás rögzítésére), illetve járásszőnyeggel, valamint testreszabott lábérzékelő betétek vagy okostelefon-alapú megfigyelőeszközök (különösen gyermekek számára). Ezenkívül támogatták az alvási paramétereket, a garatgyengéséget és a légzést értékelő digitális eszközök fejlesztését és alkalmazását.

## **Mit jelentenek ezek az eredmények a betegek és családtagjaik számára?**

A meetingen megállapodás született arról, hogy melyek azok a paraméterek, amelyek jól alkalmazhatók klinikai vizsgálatokban PMM esetében. A betegek és családjaik számára kulcsfontosságú tudni, hogy az ő részvételük fontos szerepet játszik, és ha több adatot és információt gyűjtenek betegségük tüneteiről, ezzel segítik a jövőbeni terápiás klinikai kutatást. A kutatók egyetértettek abban, hogy fontos a betegek véleménye és együttműködése ahhoz, hogy a jövőbeli klinikai kutatás eredményes legyen.