



280th ENMC International Workshop

Ort: Hoofddorp, Niederlande

Titel: Diagnostische Kriterien und Outcome Messungen bei primären mitochondrialen Myopathien

Datum: 22-24. November 2024

Organisatoren: Prof. M. Mancuso (Italien), Prof. C. Kornblum (Deutschland)

Early Career Researchers (ECR): Dr. P. Lopriore (Italien), Dr. L. Semmler (Deutschland)

Übersetzungen von:

Deutsch von Dr. Luisa Semmler; Italienisch von Dr. Piervito Lopriore; Spanisch von Dr. Marcello Bellusci; Französisch von Dr. Manuel Schiff; Dänisch von Prof. John Vissing; Niederländisch von Dr. Mirian Janssen; Ungarisch von Prof. Rita Horvath

Teilnehmer: Prof. M. Mancuso (Italien), Prof. C. Kornblum (Deutschland), Dr. R. Artuch (Spanien), Dr. M. Bellusci (Spanien), Prof. E. Bertini (Italien), Prof. V. Carelli (Italien), Dr. J. van den Aemele (Vereinigtes Königreich), Prof. F. Distelmaier (Deutschland), Prof. M. Hirano (USA), Prof. R. Horvath (Vereinigtes Königreich), Dr. M. Janssen (Niederlande), Prof. A. Karaa (Frankreich/ USA), Prof. T. Klopstock (Deutschland), Dr. C. Lamperti (Italien), Prof. R. McFarland (Vereinigtes Königreich), Dr. Y. Ng (Vereinigtes Königreich), Prof. M. Schiff (Frankreich), Prof. S. Servidei (Italien), Prof. T. Taivassalo (USA), Prof. J. Vissing (Dänemark), Dr. P. Lopriore (Italien), Dr. L. Semmler (Deutschland), K. Waller (patient representative, Vereinigtes Königreich), Dr. V. Stoyanova-Beninska (Niederlande)

Hintergrund und Ziele:

Primäre mitochondriale Erkrankungen (PMDs) sind eine heterogene und komplexe Gruppe genetischer Störungen, die die Struktur oder Funktion der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) beeinträchtigen. Sie entstehen durch Mutationen entweder in der nukleären DNA (nDNA) oder in der mitochondrialen DNA (mtDNA) und gelten als eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 1:5000 bei Erwachsenen. PMDs betreffen oft periphere Nerven und Muskeln, was sie zu einer bedeutenden Gruppe ererbter neuromuskulärer Erkrankungen macht. Die klinische Diagnose von PMDs ist aufgrund ihres multisystemischen Charakters herausfordernd und erfordert die Beteiligung verschiedener medizinischer Fachrichtungen. Darüber hinaus gibt es weitere Herausforderungen, die insbesondere durch das Fehlen von Informationen über den natürlichen Verlauf von PMDs und die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität der vorhandenen Biomarker zur sicheren Diagnosestellung und Prognoseabschätzung bedingt sind.

Primäre mitochondriale Myopathien (PMM) stellen eine Untergruppe der PMDs dar, die vorwiegend die Skelettmuskulatur betreffen. Diese Störungen können in jedem Alter auftreten, wobei sich schwerere Phänotypen häufig früher im Leben manifestieren. Im November 2016 traf sich ein

Großteil der Teilnehmer, die auch den jetzigen Workshop besuchten, bereits in Rom und veröffentlichten ein Konsenspapier über "Outcome-Messungen und klinische Studienbereitschaft bei primären mitochondrialen Myopathien bei Kindern und Erwachsenen". In diesem Treffen wurde PMM zum ersten Mal klar als spezifische Entität definiert und Empfehlungen für Outcome-Messungen sowohl für Kinder als auch für Erwachsene bereitgestellt. Seitdem wurden zahlreiche klinische Studien basierend auf diesen Outcome-Messungen durchgeführt, laufen noch oder stehen kurz vor dem Start. Mehrere abgeschlossene Beobachtungsstudien zu PMM wurden seither auch schon veröffentlicht. Darüber hinaus haben über zehn Pharmaunternehmen die Entwicklung neuer Therapien angekündigt, die auf die Behandlung der PMM abzielen.

Diese positive Entwicklung adressierend, aktualisierten und erweiterten wir den Konsens um neue Outcome Parameter (OMs), patientenberichtete Outcome-Messungen (PROMs) und neue potenzielle Biomarker bei PMM für Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf sowie klinischen Interventionsstudien. Zusätzlich wurde eine Anleitung zur Nutzung neuer digitaler Gesundheitstechnologien (DHTs) bei PMM benötigt, um deren Potenzial auszuschöpfen. Die Hauptziele des Workshops waren daher:

- Die Definition von PMM zu überprüfen und zu aktualisieren, sowie die Kriterien für die Diagnose von PMM und deren Phänotypen zu harmonisieren
- Daten und Erfahrungen zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Erwachsenen und Kindern auszutauschen
- Herausforderungen mit den OMs des vorherigen Konsenspapier und Erkenntnisse aus abgeschlossenen und laufenden klinischen Studien zu diskutieren
- Einen Konsens über optimale OMs, PROMs, funktionelle Outcome-Messungen, Krankheitsbiomarker und Erfassung der Krankheitsbelastung für Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf sowie zu klinischen Investigationsstudien zu erreichen
- Neue DHTs zu erforschen, die in diesem Bereich angewendet werden können

Workshop Ergebnisse

Vor dem Treffen führte unsere Gruppe eine gründliche Literaturrecherche durch, die sich auf Studien über PMM ab 2017 (dem Jahr, in dem der vorherige Konsens veröffentlicht wurde) konzentrierte. Insbesondere wurden Studien zu OMs bei PMM analysiert. Zusätzlich suchten wir nach relevanten Publikationen aus verwandten Bereichen wie metabolischen Myopathien und neuromuskulären Erkrankungen im Allgemeinen. Als Vorbereitung führten wir mehrere Online-Umfragen nach dem sogenannten "Delphi-Prozess" durch, um die spätere Konsensfindung während des Treffens zu erleichtern.

Beim Workshop begannen die Sitzungen mit einem Überblick über den aktuellen Stand europäischer und US-amerikanischer Register, laufende Projekte (insbesondere internationale Kooperationen) und die Struktur nationaler und internationaler Netzwerke.

Anschließend wurde eine allgemeine Diskussion über die in den letzten Jahren durchgeführten klinischen Studien zu PMM geführt. Weiterhin gab die Vertreterin der Patientenorganisation *Lily Foundation* einen Überblick über die Perspektive der Patienten hinsichtlich nützlicher Parameter für

die Einbeziehung in klinische Studien. Zudem berichtete sie über die Belastungen, denen die Patienten durch die Teilnahme an klinischen Studien ausgesetzt sind. Darüber hinaus erläuterte eine Expertin der Europäischen Arzneimittel-Agentur detailliert, was für die Durchführung klinischer Studien bei seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen erforderlich ist und wie Fortschritte bei der Identifizierung neuer Medikamente erreicht werden können.

Definition von PMM

Primäre mitochondriale Myopathien (PMM) wurden definiert als "genetisch bedingte mitochondriale Erkrankungen mit ausgeprägter Affektion der Skelettmuskulatur. Andere Erkrankungen mit sekundärer Beteiligung der Mitochondrien werden nicht als PMM betrachtet". Es wurden zwei Haupttypen von PMM vorgeschlagen, basierend darauf, ob die Person eine progressive externe Ophthalmoplegie (PEO) - also eine Affektion der Augenmuskeln - aufweist oder nicht. Es bestand einheitliche Übereinstimmung darüber, dass normale Enzymaktivitäten der Atmungskette eine PMM nicht ausschließen, da bei erwachsenen PMM-Patienten die Enzymaktivitäten normal sein können. Bei Verdacht auf PMM ist eine genetische Untersuchung der DNA aus dem Blut ein geeigneter erster diagnostischer Schritt. In einigen Fällen kann zudem eine Muskelbiopsie erforderlich sein, z.B. wenn die DNA-Untersuchung aus Blut negativ ist oder die Bestätigung eines Positivbefundes angestrebt wird. Bei einer positiven Familienanamnese mütterlicherseits oder einer typischen PMM-Präsentation kann die Untersuchung auf häufige mtDNA-Mutationen/Deletionen vor einer gesamten Exom- oder Genomsequenzierung nützlich sein. Einzelne großflächige Deletionen (single large scale deletions) der mtDNA bei Erwachsenen können in Muskel und Urinsediment nachgewiesen werden - und stellen in diesen Fällen bessere Quellen für die DNA-Extraktion dar als Blut.

Klinische OMs für PMM

PROMs

Verschiedene PROMs wurden diskutiert, darunter bereits bewährte Skalen wie die Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS) beziehungsweise die Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) Abschnitt IV und die Fatigue Severity Scale (FSS). Einige der Skalen wurden in real-world Kohorten validiert, andere speziell für PMM oder PMDs entwickelt. Es wurde eine Reihe von PROMs vorgeschlagen, die verschiedene Themen wie Schmerz, Fatigue, Belastungstoleranz, Aktivitäten des täglichen Lebens und Belastung der Pflegepersonen abdecken. Einige stammten dabei aus Erfahrungen bei anderen neuromuskulären Erkrankungen.

Klinische Skalen

Einige Skalen sind speziell für mitochondriale Erkrankungen erstellt worden – hierzu zählen die NMDAS, die NPMDS, und die International Paediatric Mitochondrial Disease Scale (IPMDS). Andere Skalen stammen aus dem allgemeinen Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen. Die Teilnehmer des Workshops akzeptierten die PMM-spezifischen Skalen zur Nutzung in Forschungsarbeiten. Zusätzlich wurden weitere Skalen, insbesondere solche, die motorische Symptome abbilden, als wertvoll erachtet. Dazu gehören die erweiterte Hammersmith Functional Motor Scale und der Gait, Stair, Gower Manoeuvre and Chair (GSGC) Kompositionsscore. Auch mehrdimensionale Skalen wie das Physician Global Assessment (PhGA) und die Clinical Global Impression (CGI) Skala wurden befürwortet. Zudem wurde eine Skala zur Erfassung der Fatigue bei erwachsenen PMM-Patienten und das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) zur Evaluation der Lebensqualität bei Kindern mit PMM empfohlen.

Funktionelle Tests und Performance-Outcome-Messungen

Obwohl funktionelle Tests und Performance-Outcome-Messungen in zwei separaten Sitzungen diskutiert wurden, erkennen wir alle die Überschneidung der beiden Gruppen an. Wir stimmten alle folgenden Tests zur Bewertung der Gefähigkeit zu: 6-Minuten-Gehtest, 6-Minuten-Gehtest mit näherer Differenzierung (Meter/Minute), 12-Minuten-Gehtest und Analyse der spontanen Ganggeschwindigkeit. Für Erwachsene wurden zusätzlich der Quick Motor Function Test (QMFT), der Timed Up-and-Go-Test und der Five Times Sit-to-Stand-Test zur Beurteilung der motorischen Funktion empfohlen. Für Kinder wurden Testbatterien wie das North Star Ambulatory Assessment (NSAA) und die Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) positiv bewertet.

Hinsichtlich der performance outcome measures schlussfolgerten wir, dass kardiopulmonale Leistungstests (CPET) für Erwachsene und Kinder über 6 Jahren geeignet ist. Sollte ein Teilnehmer das CPET nicht durchführen wollen oder können, so kann alternativ ein submaximaler Leistungstest mit Analyse des Laktats im Blut und der Herzfrequenz erfolgen. Zudem wurde der 30-Sekunden-Sit-to-Stand-Test für alle Altersgruppen als nützlich angesehen. Sollte eine respiratorische Schwäche vermutet werden, so stimmten wir alle der Messung des maximalen inspiratorischen Drucks (MIP) zu.

Biomarker

Derzeit werden in der klinischen Praxis verschiedene Methoden eingesetzt um mitochondriale Erkrankungen von anderen Pathologien zu unterscheiden. Hierzu werden Laboruntersuchungen von Blut und Urin, Liquoranalysen, Muskelbiopsien und bildgebende Verfahren herangezogen. Durch rezente Forschung konnten potenzielle neue Biomarker erkundet werden. Hierbei sind insbesondere Zwei besonders hervorzuheben: der Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) und der Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21). Diese Parameter wurden auf ihre Nützlichkeit in der Differenzierung von PMM zu anderen Differentialdiagnosen und als klinische Endpunkte für Studien untersucht. Allerdings wiesen die untersuchten Parameter nicht die Spezifität und Sensitivität auf, die von zuverlässigen Biomarkern erwartet wird. Wir kamen daher zu dem Schluss, dass zunächst mehr Daten gesammelt werden müssen, bevor der umfassende Einsatz eines dieser neuen Biomarker empfohlen werden kann. Unserer Meinung nach ist ein Biomarker zur Unterscheidung von Phänotypen nicht notwendig, da diese Unterscheidung bereits durch klinische Untersuchungen erreicht wird.

Digitale Gesundheitstechnologien (DHTs)

Alle Mitglieder stimmten überein, dass es bis dato keine validierten DHTs zur Beurteilung von PMM gibt und bisher keine entscheidenden Studien zu diesem Thema veröffentlicht wurden. Daher ist es zunächst notwendig solche Instrumente spezifisch für PMM zu entwickeln und letztlich auch in der PMM-Kohorte zu validieren. Basierend auf der Forschungsliteratur und den Erfahrungen aus anderen neuromuskulären Erkrankungen schlug die Gruppe eine Reihe von vielversprechenden DHTs vor, die in zukünftigen PMM-Studien eingesetzt werden könnten. Insbesondere konzentrierte sich die Diskussion auf Gang- und Bewegungsanalysen unter Verwendung von tragbaren Technologien (wie Beschleunigungsmesser zur Erfassung der Aktivität), nicht-tragbaren Technologien (wie Gangmatten), maßgeschneiderten Fußsensor-Einlagen oder Smartphone-basierten Überwachungstools (für Kinder). Darüber hinaus wurden digitale Instrumente zur Bewertung von Schlafparametern, Rachenschwäche und Atmung befürwortet.

Auswirkungen für Patienten und ihre Familien

Unser Workshop definierte PMM und die damit verbundenen Phänotypen, bewertete nützliche Outcome-Messungen für Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf und diskutierte, welche dieser Messungen zudem in klinischen Interventionsstudien implementiert werden sollten. Die Erfassung von Daten zum natürlichen Verlauf von PMM ist entscheidend für Patienten und ihre Familien, da sie die Grundlage für zukünftige Therapien bildet. Darüber hinaus ist das Verständnis der Belastung und der Sichtweise der Patienten und ihrer Familien besonders wichtig, da dies helfen kann geeignete, klinisch bedeutsame Parameter in den jeweiligen Studien zu berücksichtigen. Dadurch stellen wir sicher, dass nicht nur "akademische Vorteile" der zu testenden Medikamente erfasst werden, sondern die Substanzen auch tatsächlich an für Patienten relevanten Parametern geprüft werden. Diese Zusammenarbeit zwischen Forschern und Patienten und deren Familien ist wesentlich für bedeutsame Fortschritte auf dem Gebiet der mitochondrialen Medizin.

Literatur

Mancuso, M., McFarland, R., Klopstock, T., Hirano, M., & consortium on Trial Readiness in Mitochondrial Myopathies (2017). International Workshop:: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16-18 November 2016, Rome, Italy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 27(12), 1126–1137. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.08.006>

Ein ausführlicher Bericht wird in der medizinischen Fachzeitschrift *Neuromuscular Disorders* veröffentlicht werden.

