



Da hereditäre Neuropathien selten sind, zählt jeder einzelne Patient!

BITTE DENKEN SIE DARAN, IHRE ANGABEN IM REGISTER REGELMÄßIG ZU AKTUALISIEREN!
Das Patientenregister kann nur genutzt werden, wenn die über Sie enthaltenen Informationen vollständig und aktuell sind!

Herzlich Willkommen zum 2. Newsletter des CMT-Patienten-Registers!

Inhalt

- 1) Register-Statistik
- 2) Wie komme ich zu meinem „Genetischen Befund“?
- 3) Information über Ziele und Ablauf einer klinischen Studie
- 4) Aktuelle klinische Studie

1 Register-Statistik

Liebe Patienten, liebe Eltern und liebe Interessierte,

wir möchten uns bei Ihnen für Ihr Engagement rund um das Patientenregister bedanken und Ihnen Aktuelles zu CMT und der Forschung berichten!
Unser Patientenregister auf **742 Einträge** gewachsen!

In diesem Jahr wurden alle Patienten mit noch fehlendem genetischem Befund von uns persönlich kontaktiert. Dadurch konnte eine Verbesserung der Datenqualität durch eine größere Anzahl an Patienten mit genetisch gesicherter Diagnose erreicht werden.

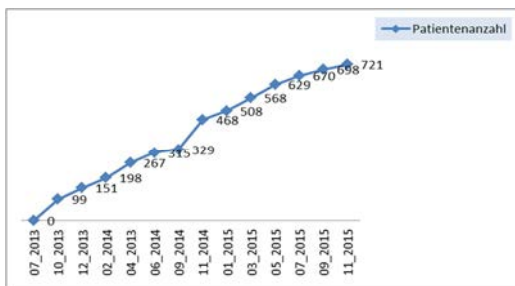


Abbildung 1
Entwicklung der Registerzahlen von 07/2013 – 11/2015

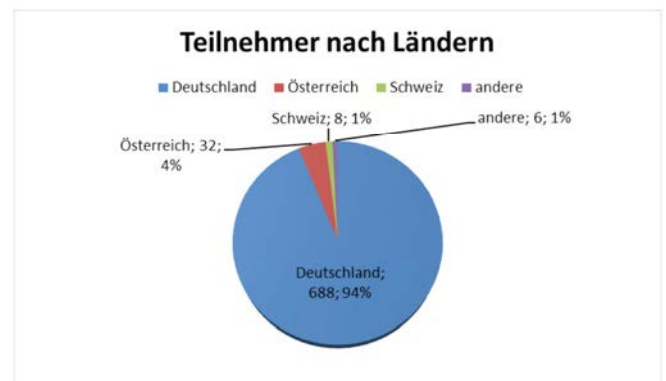


Abbildung 2
Registerteilnehmer, geordnet nach Ländern

Ziel des Registers ist es, einfacher Patienten für klinische Studien und Forschungsvorhaben zu finden. Deswegen ist es sehr wichtig, nicht nur die Beschwerden der Patienten zu kennen, sondern die spezifische ursächliche Mutation. Diese steht im genetischen Nachweis (auch molekulargenetischer Befund oder Genetikbefund genannt) oder in einem Bericht Ihres behandelnden Arztes.

Informationen zum „Genetischen Befund“ und wie Sie diesen erhalten, lesen Sie im nächsten Abschnitt.

Um Ihre Eignung für die Teilnahme an klinischen Studien oder Forschungsvorhaben einschätzen zu können, ist es wichtig, eine Kopie Ihres genetischen Befundes zu erhalten.

Bitte senden Sie uns, soweit noch erfolgt, eine Kopie Ihres Befundes, damit wir die Informationen in das Register aufnehmen können.

Die folgende Abbildung zeigt Ihnen die Häufigkeit der Diagnose im Patientenregister. In diese Abbildung sind die Patienten mit vorliegendem genetischen Befund eingegangen.

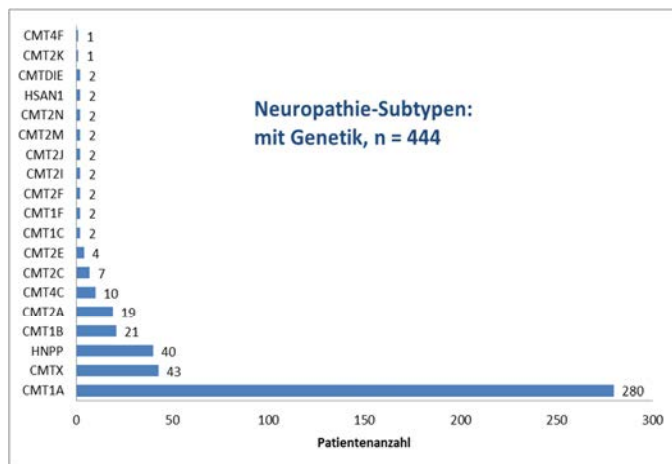


Abbildung 3
Diagramm zur Verteilung der Diagnosen aller genetisch bestätigten Patienten

Nur mit Ihrer Hilfe kann das Patientenregister erfolgreich weiterarbeiten!

Wir freuen uns, wenn Sie das Register weiterempfehlen, damit wir weiterhin steigende Patientenzahlen verzeichnen können, und Sie Ihre Angaben vervollständigen.

2) Wie komme ich zu meinem „Genetischen Befund“?

Unsere genetische Ausstattung bestimmt in großen Teilen, wer wir sind. Ob wir blonde Haare, braune Augen haben, ob wir eher groß oder klein sind und vielleicht die Anlagen zu einer bestimmten Krankheit haben, ist in unseren Erbinformationen (=Genen) festgelegt.

Die Gene liegen aufgereiht auf den Chromosomen, die dicht gepackt im Zellkern einer jeden Körperzelle liegen. Ein Gen besteht aus einer langen Reihe von hintereinander liegenden „Buchstaben“, von denen es nur 4 verschiedene gibt: A, C, G, und T. Gene sind der Bauplan für die Bestandteile jeder Zelle.

Jede Körperzelle des Menschen, auch die weißen Blutkörperchen, hat eine Ausstattung von 46 Chromosomen. Wenige Ausnahmen sind die Blutplättchen und die roten Blutkörperchen, die keinen Zellkern und keine Chromosomen haben.

22 Chromosomen kommen paarweise vor, man nummeriert sie einfach von 1 bis 22. Frauen haben darüber hinaus zwei X-Chromosomen, Männer ein X und ein Y. Das sind die so genannten Geschlechtschromosomen.

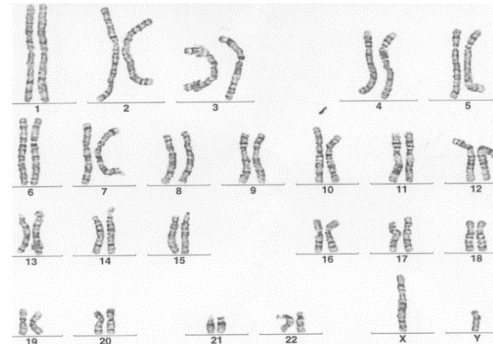


Abbildung 4: Bild der 22 paarigen Chromosomen und des X- und Y-Chromosoms

Bei der Bildung von Ei- und Samenzellen wird der Chromosomensatz halbiert, sonst würde er sich ja von Generation zu Generation verdoppeln. Bei der Verschmelzung einer Eizelle mit 23 Chromosomen mit einer Samenzelle mit 23 Chromosomen entsteht dann ein Kind mit wiederum 46 Chromosomen.

Man schätzt, dass der Mensch ungefähr 23 000 Gene auf den 23 verschiedenen Chromosomen hat. Entsprechend den Chromosomen kommen also auch die 23.000 Gene paarig vor: eine mütterliche Genkopie (mütterliches Allel) und eine väterliche Genkopie (väterliches Allel, Ausnahmen sind die Gene auf den Geschlechtschromosomen X und Y bei männlichen Individuen). Natürlich sind nicht alle Gene in allen Körperzellen aktiv. Zum Beispiel sind in einer Muskelzelle nur die Gene notwendig, die für Aufbau und Funktion einer Muskelzelle notwendig sind. In einer Nervenzelle oder Leberzelle sind andere Gene aktiv.

Ein Allel (s.o.) kann dominant sein, das heißt es setzt sich gegenüber seinem „Schwesterallel“ durch, oder es ist rezessiv, das heißt dass die Ausprägung dieses Allels nicht in Erscheinung tritt.

Ein Beispiel, von dem Jeder gehört hat, sind die Blutgruppen A, B und O. Selbstverständlich hat jeder hier auch zwei Allele. Wenn bei einem Menschen die Blutgruppe A festgestellt wird, kann das bedeuten, das beide Allele A tragen, der Mensch hat genetisch die Blutgruppe AA. Es kann aber auch bedeuten, dass ein Allel A und das andere die Blutgruppe O trägt. Das Allel O tritt bei der Bestimmung der Blutgruppe nicht in Erscheinung, es ist also rezessiv gegenüber dem dominanten A.

Wie komme ich zum genetischen Befund, wenn meine Diagnose vielleicht schon länger zurückliegt?

Ich wende mich an meinen Haus- oder Kinderarzt und frage, ob er den Befund in den Unterlagen hat. Wenn nicht, hat meist in der Vergangenheit eine Untersuchung an einer größeren Klinik stattgefunden. Der Hausarzt kann dort nachfragen, ob ein Befund existiert. Wenn kein Befund existiert, kann der Haus- oder Kinderarzt die nötigen Formulare bei einem Humangenetischen Institut anfordern. Dann ist nur noch eine Blutentnahme erforderlich! Die Kosten auch für eine nachträgliche Sicherung der Diagnose mittels Gentest werden in der Regel von den Krankenkassen bezahlt. Außerdem kann eine humangenetische Beratung sehr sinnvoll sein.

(Erstellt auf der Grundlage von Artikeln von Herrn Dr. Raoul Heller, Oberarzt am Humangenetischen Institut der Uniklinik Köln und Frau Dr. Inge Schwersenz. Herzlichen Dank für den wertvollen Beitrag!)

3) Information über Ziele und Ablauf einer klinischen Studie

Nachdem es schon einige klinische Studien bei seltenen Muskelkrankheiten gibt und sicherlich weitere folgen werden, ist es an der Zeit, sich mit klinischen Studien näher zu beschäftigen.

Eine klinische Studie wird mit gesunden Probanden und Patienten durchgeführt. Grundsätzlich sollen durch eine klinische Studie Medikamente, eine bestimmte Behandlungsform oder ein medizinischer Eingriff auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit überprüft werden. Das Ziel einer klinischen Studie ist also nicht die persönliche Behandlung eines Patienten sondern der Nachweis der Wirksamkeit (oder Unwirksamkeit) einer Substanz.

Im Rahmen der Entwicklung einer neuen Therapie stellen klinische Studien den letzten Schritt in einer langen Entwicklungsreihe zum fertigen Medikament dar. Die Grundlage für eine klinische Studie bilden im Vorfeld durchgeführte Laborexperimente und im Anschluss daran Experimente an Labortieren. Wenn eine bestimmte Substanz im Labortiermodell eine gewisse Wirksamkeit zeigt, ist damit jedoch noch längst nicht bewiesen, dass diese Substanz auch beim Menschen die gewünschte Wirksamkeit hat. Wenn dies so wäre, bräuchte man keine klinische Studie durchführen, sondern könnte das Medikament sofort bei allen Menschen mit dieser Erkrankung einsetzen. Im menschlichen Organismus herrschen oft andere Bedingungen als im Reagenzglas oder in einem Labortier!

Ein zu prüfender Wirkstoff hat, bevor er in klinischen Studien getestet wird, schon etwa ein Jahrzehnt präklinische Studien (Laborphase) durchlaufen. Nur ca. 8% aller an Menschen getesteten Wirkstoffe haben eine Chance, die Zulassung von den Behörden zu erlangen. Das trifft auch für Wirkstoffe bei seltenen Erkrankungen zu! Ursachen hierfür sind in den meisten Fällen mangelnde Wirksamkeit oder ungünstige Aufnahme, Verteilung und Abbau des Wirkstoffes im menschlichen Organismus (Pharmakokinetik). Seltener Gründe können unerwartete Nebenwirkungen sein.

Wenn eine Substanz in der präklinischen Phase gezeigt hat, dass sie eine gewisse Wirksamkeit zur Linderung der Symptome oder positive Veränderung im Verlauf einer bestimmten Erkrankung bei Labortieren zeigt und sicher genug in der Anwendung zu sein scheint, kann der Wirkstoff am Menschen getestet werden. Um eine Zulassung des Wirkstoffes als Medikament zu bekommen, müssen klinische Studien mit festgelegten Phasen durchgeführt werden.

Erläuterungen zum Ablauf klinischer Studien

Im Vorfeld der Studie macht sich das Studienteam, bestehend aus Ärzten, Studienkoordinatoren und Statistikern Gedanken über den Studienablauf, den Nachweis der Wirksamkeit des zu prüfenden Wirkstoffes und über die Anzahl der benötigten Patienten.

Im nächsten Schritt wird ein Studienprotokoll erstellt, in dem die Bedingungen für eine Studienteilnahme und die genaue Durchführung der Studie festgelegt werden. Im Studienprotokoll sind festgehalten: Anzahl der Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien wie zum Beispiel Alter und Geschlecht, Hinweise zum Studienmedikament, Dauer der Studie und die verschiedenen Untersuchungen zur Sicherheit und Effektivität des Medikamentes. Des Weiteren werden im Protokoll auch die Höhe der Medikamentendosis und die Häufigkeit der Visiten festgelegt.

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien wird sichergestellt, dass eine homogene, vergleichbare Gruppe mit den gleichen Voraussetzungen entsteht. Alle Studienteilnehmer durchlaufen durch das Studienprotokoll standardisierte vorgegebene Untersuchungen zu definierten Zeitpunkten. Jeder Studienteilnehmer wird in regelmäßigen Abständen untersucht, um eventuelle Wirkungen und Nebenwirkungen festzustellen. Zu den Sicherheitsuntersuchungen gehören unter anderem Blutabnahmen, Urinkontrollen, EKG's und Blutdruckmessungen.

Klinische Studien werden in verschiedene Phasen eingeteilt:

Phase I

In dieser ersten Phase wird die bestimmte Substanz (Arzneistoff) zum ersten Mal an Menschen getestet. Es wird geprüft, ob sich die Vorhersagen aus den Tierversuchen über Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung des Wirkstoffes bestätigen lassen. Ferner wird registriert, wie gut der Wirkstoff vertragen wird und mit welcher Dosierung gearbeitet werden kann. Im Verlauf der Phase I wirken typischerweise 40 bis 80 Probanden (gesunde Freiwillige) an den Versuchen mit (in der Regel junge, gesunde, meist männliche Erwachsene).

Aus diesen Daten der Phase-I-Studien wird die Darreichungsform entwickelt, mit der aus dem Arzneistoff das eigentliche Medikament wird. Mögliche Darreichungsformen sind unter anderem Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Injektionslösungen, Cremes, Aerosole oder Wirkstoffpflaster. Die Darreichungsform trägt maßgeblich dazu bei, wie schnell und zu verlässlich ein Wirkstoff die Stellen des Körpers erreicht, wo er wirken soll.

Phase II

Wenn eine Substanz gezeigt hat, dass sie sicher in der Anwendung zu sein scheint, muss sie nun auf ihre Wirksamkeit getestet werden. Bei den meisten Phase-II-Studien werden nach dem Zufallsprinzip zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe erhält das zu testende Medikament, die andere Gruppe ein Scheinmedikament, ein so genanntes Placebo. Idealerweise sollte es so sein, dass weder der Arzt noch der Patient wissen, wer das Studienmedikament und wer das Placebo bekommt. Diese Art von Studie wird „Doppelblind-Studie“ genannt. In dieser Phase wird der Wirkstoffkandidat (möglicher Arzneistoff) erstmalig an Patienten eingesetzt, die an der Zielerkrankung leiden.

Wenn sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt, ist eine Wirksamkeit nachgewiesen. Diese Phase kann mehrere Monate bis zu mehreren Jahren dauern.

Im Rahmen der Phase-II-Studien kooperieren Hersteller mit Kliniken und anderen medizinischen Einrichtungen. Typischerweise nehmen 100 bis 500 freiwillige Patienten als Studienteilnehmer an den Untersuchungen teil. In dieser Phase wird geprüft,

- ob sich der gewünschte therapeutische Effekt zeigt (Wirksamkeit)
- welche Nebenwirkungen auftreten (Verträglichkeit)

- welche Dosierung am Besten ist (Dosisfindung)

Phase-II-Studien kann man weiter unterteilen in:

- Phase-IIa-Studien: Sie dienen der Überprüfung des Therapiekonzepts ("Proof of Concept")
- Phase-IIb-Studien: Sie dienen der Festlegung der geeigneten Therapiedosis ("Dose Finding")

Phase III

Phase-III-Studien sind klinische Studien, bei denen das Arzneimittel an einem größeren Patientenkollektiv erprobt wird, um zu sehen, ob sich die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit auch bei vielen unterschiedlichen Patienten bestätigen lässt ("Proof of Concept of Clinical Efficacy and Safety"). Bei Phase-III-Studien liegt das Hauptaugenmerk auf dem signifikanten Wirkungsnachweis und den Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Um die Signifikanz nachweisen zu können, sind größere Patientenzahlen erforderlich. In Phase-III-Studien können daher - abhängig von der geprüften Indikation - mehrere Tausend Patienten einbezogen sein.

Nach positivem Abschluss der Phase III erlangt das Arzneimittel nach Antragstellung die Zulassung durch die zuständige Arzneimittelbehörde.

Nötige Abweichungen von herkömmlichen Studienphasen:

Bei klinischen Studien für Patienten mit seltenen Erkrankungen können Abweichungen von den üblichen vorgesehenen klinischen Phasen erforderlich sein. Obwohl es im Verhältnis zu normalen Studiengrößen eine kleinere Anzahl an möglichen Studienteilnehmern gibt, muss trotzdem die Wirksamkeit des Prüfmedikamentes nachgewiesen werden. Aus diesem Grund bedarf es einer guten statistischen Planung. Zum Erreichen der benötigten Fallzahlen werden daher meist internationale Studien durchgeführt. Auch gelten für die Zulassung besondere Bedingungen auf Grund der kleinen Fallzahlen.

Die Art der Studiendurchführung für Phase II bleibt gleich, auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen gibt es zwei Studienarme, in die der Studienteilnehmer zufällig eingeteilt (randomisiert) wird. Eine Gruppe bekommt das Prüfmedikament und die andere Gruppe bekommt ein Scheinmedikament (Placebo). Durch diesen Sachverhalt wird klar, wenn man Studienteilnehmer ist, bedeutet das nicht

automatisch, dass man eine gezielte Therapie seiner Erkrankung bekommt.

Weitere Gesichtspunkte, die bedacht werden sollten, sind - neben einer möglichen Behandlung der Erkrankung - familiäre Belastung (Fahrten zum Prüfzentrum, ein Elternteil benötigt evtl. Urlaub für die Studientage, die Versorgung der Familie muss organisiert werden, usw.) und mögliche weitere Kosten.

Abschließend ist klar hervorzuheben, dass eine Studienteilnahme freiwillig ist. Es gibt innerhalb der Studie keine Garantie für eine erfolgreiche Behandlung einer bestimmten Erkrankung. Aber zu betonen ist auch die Chance, die sich den Patienten bietet, evtl. eine wirksame möglichst frühe Behandlung für ihre Erkrankung zu erhalten.

Sie sind frei zu entscheiden, was für Sie und Ihr Kind und Ihre Familie das Beste ist.

(Erstellt auf der Grundlage eines Artikels von Dr. Meike Will, Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik II Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen. Herzlichen Dank für diesen wertvollen Beitrag!)

4) Aktuelle klinische Studie

Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 1A (CMT1A) ist die häufigste vererbte sensorischen und motorischen periphere Neuropathie. Sie wird durch eine zusätzliche Kopie des PMP22-Gens verursacht.

Das PMP22-Gen enthält Anweisungen für die Herstellung eines Proteins mit dem Namen „Myelinprotein 22“. Myelinprotein 22 ist Bestandteil des Myelins, einer Biomembran, welche viele Nervenfasern des spiralförmig umgibt. Diese Umhüllung der Nerven, auch Myelinscheide genannt, schützt den Nerven mechanisch und ermöglicht eine besonders schnelle elektrische („saltatorische“) Erregungsleitung. Das Protein wird im peripheren Nervensystem besonders in der Umhüllung der schnell leitenden sensorischen und motorischen Nervenfasern gefunden.

Diese zusätzliche Kopie führt nun zu einer Überproduktion von Myelinprotein 22, welches dann nicht komplett korrekt verarbeitet werden kann. Unverarbeitetes Myelinprotein 22 führt zu Instabilität und Verlust von peripherem Myelin (Demyelinisierung). Demyelinisierung reduziert die Fähigkeit der peripheren Nerven, Bewegung in den Muskeln zu generieren und Rückmeldungen von den Sensoren an das Gehirn senden, wodurch die Anzeichen und Symptome der CMT 1A entstehen.

Beobachtet wurde, dass eine Kombination aus drei Arzneimitteln im Reagenzglas und im Mausmodell in der Lage war, die PMP22 Überexpression zu normalisieren und daraus resultierend die funktionellen Parameter (Muskelkraft und Ausdauer) zu verbessern. Diese Beobachtungen und Ergebnisse wurden in Studien der Phase 1 und 2 überprüft. Für 2016 wird die erste internationale Studie der Phase-3 für die Substanz mit dem Namen „PXT3003“ (Kombination von Baclofen, Naltrexon und Sorbit) für Patienten mit Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 1A erwartet.

Das Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob PXT3003 wirksam und sicher bei der Behandlung von Charcot-Marie-Tooth-Krankheit ist - Type 1 A (CMT1A). Dazu wird die Substanz über 15 Monate von drei Gruppen getestet (eine Placebo-Gruppe und zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung).

Zu den Einschlusskriterien gehören:

- Alter von 16 bis 65 Jahren,
- die genetisch gesicherte Diagnose,
- ein Charcot -Marie-Tooth Neuropathie Score, Version 2 (CMTNS2) zwischen > 2 und ≤ 18 ,
- die schriftliche Einverständniserklärung.

Daneben gibt es Ausschlusskriterien wie z.B.:

- die gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien,
- weitere Ursachen, die eine periphere Neuropathie verursachen können, wie z.B. Diabetes mellitus,
- eine zusätzliche neurologische oder systemischen Erkrankung,
- Operationen innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung.

Studienzentren sind für USA, Belgien, Frankreich, Deutschland (an den Universitätskliniken in Aachen, Göttingen, München und Münster), die Niederlande und Spanien vorgesehen.

Weitere Informationen sehen Sie z.B. hier:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579759?term=PXT3003&rank=2>

Bitte beachten Sie, dass dieser Newsletter insbesondere im Hinblick auf aktuell laufende Studien keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, über Anregungen und Ideen zu künftigen Informationen freuen wir uns!

Gern stehen wir Ihnen unter info@cmt-register.de bei Fragen zur Verfügung!