

ERSTER ONLINE-THEMENTAG:
„NEUE STUDIEN IM BEREICH CMT/HMSN“
29. MAI 2021

I. Allgemeines

Bei den online-Gesprächskreisen wurde das Interesse deutlich, ab und zu eine Veranstaltung einem besonderen Thema zu widmen. Diesem Wunsch gemäß fand am 29. Mai ein erster „Thementag“ mit dem Titel „Neue Studien im Bereich der DMT/HMSN“ statt, dessen Ankündigung auf großes Interesse stieß. Zum ersten Online-Thementag gab es über **80 Anmeldungen**. Zwischen 60 und 70 Mitglieder waren tatsächlich online dabei. Da es für CMT/HMSN bislang leider keinerlei kausale Therapieansätze gibt, stoßen Neuigkeiten aus der Forschung hierzu bei unseren Mitgliedern verständlicherweise auf große Aufmerksamkeit.

Drei hochaktuelle Studien wurden im Teil 1 der Veranstaltung mit jeweils einem Referat vorgestellt: Dafür konnten wir aus dem Team von Prof. Sereda aus dem CMT-Zentrum der Universität Göttingen Herrn Dr. Kummer und Frau Dr. Reinecke gewinnen, und aus dem Team von PD Dr. Katrin Hahn in der neurologischen Abteilung der Charité Berlin hat sich Frau Helena F. Pernice freundlicherweise bereit erklärt, die von ihr hier betreute Studie vorzustellen. Spezielle Fragen konnten dann im Teil 2 in drei break-out Gruppen mit dem betreffenden Referenten bzw. der betreffenden Referentin diskutiert werden: Es ging um

1. die schon länger angekündigte „PXT3003“-Studie („Premier“, Phase 3) von Pharnext (Referent: Dr. Karsten Kummer, Universität Göttingen) betreffend die Variante CMT 1A
2. die auch schon bekannte Studie „Lecithin“, zu der im Spätsommer beim BMBF ein neuer Förderantrag gestellt werden soll (Referentin: Dr. Lisa Reinecke, Universität Göttingen) betreffend die Variante CMT 1A
3. eine neue von der University of Miami initiierte internationale Studie „SORD“ (Referentin Helena F. Pernice, Charité Berlin) betreffend die Variante CMT 2.

Eine kurze Übersicht über die Studien findet sich auf der Webseite unserer Diagnosegruppe: (vgl. <https://www.dgm.org/diagnosegruppe/cmthmsn/forschung/studien>).

II. Gemeinsamkeiten der Studien

Alle drei Studien zeichnen sich dadurch aus, dass es nicht wirklich um die Neuentwicklung und Zulassung von Medikamenten geht, sondern darum, dass bereits für andere Krankheiten auf dem Markt zugelassene Wirkstoffe in bestimmter Form oder Mischung verabreicht hoffentlich das Fortschreiten der CMT signifikant hemmen. Was im Modell und im Tierversuch bereits

nachgewiesen werden konnte, soll nunmehr in „randomisierten Doppelblind-Studien“ für spezielle Typen der CMT beim Menschen getestet werden.

Sehr aufschlussreich wurde in jedem der drei Vorträge zunächst das Problem der betreffenden CMT-Typen erläutert, bevor dann erklärt wurde, wie die Forschung auf die Wirksamkeit und Wirkweise der jeweiligen Substanzen bzw. Mixtur gekommen ist und wie und mit welchen Ergebnissen jeweils die Wirkung getestet wurde bzw. jetzt in den Studien beim Menschen getestet werden soll. Die Testkriterien, an denen eine Wirkung jeweils gemessen werden soll, sind in allen drei Studien im Wesentlichen ähnlich: Spezifische Scores, anhand derer die Stärke der Symptome, klinische Untersuchungsbefunde und die entsprechende Einschränkung im Alltag durch die Erkrankung gemessen und beurteilt werden können.

Auffällig war, dass es für eine mögliche Therapie in jedem Fall erheblich ist, dass die genetische Diagnose eindeutig ist, also bei CMT1A das Gen *PMP22* betroffen sein muss, bei der CMT2 das Gen *SORD*. Bei letzterem stellt sich allerdings das spezielle Problem, dass das Gen erst in jüngerer Zeit als für CMT2 krankheitsrelevant identifiziert wurde und betroffene PatientInnen, die für die Studie in Betracht kommen noch durch (erneute) genetische Untersuchungen gefunden werden müssen.

Für alle Studien gilt schließlich, dass nur bestimmte Personen zur Teilnahme zugelassen werden können; die Ein- und Ausschlusskriterien wurden für jede Studie im Überblick erläutert. Für die „Rekrutierung“ wurde darauf hingewiesen, dass hier auch auf das CMT-Patientenregister zurückgegriffen wird. Hier registriert zu sein, dürfte also auf alle Fälle hilfreich sein. Die ReferentInnen machten aber auch deutlich, dass wer an der Teilnahme an einer der Studien interessiert ist, sich auch direkt an sie wenden kann.

III. Einzelfragen

Aus den break-out Sitzungen wurde die Klärung einiger wichtiger Fragen berichtet, wobei der wissenschaftliche Hintergrund die Gemüter weniger zu bewegen schien als die praktischen Fragen der Teilnahme:

1. Studie PXT3003 (Premier)

Nur Patienten, bei denen eine molekulargenetisch gesicherte CMT1A vorliegt (PMP22-Duplikation), können an der Studie teilnehmen. Wer bereits in der ersten (vorzeitig abgebrochenen) Studie PXT3003 teilgenommen hat, wird an der neuen Studie nicht teilnehmen können. Patienten im Alter von 16-65 Jahren und milder bis moderater Betroffenheit können teilnehmen (CMTNSV2 >2 und <18 Punkten). Die einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien müssen während einer „Screening“-Visite in den jeweiligen Zentren getestet werden. Bei Fragen kann man sich an die einzelnen Zentren wenden. Wahrscheinlich werden in Deutschland folgende Zentren an der Studie teilnehmen: Göttingen, Aachen, Tübingen, Münster und München. Es sollen weltweit insgesamt 350 Patienten eingeschlossen werden. Die Studie hat begonnen am 31.03.2021 und wird wahrscheinlich bis Mai 2023 gehen. Das CMT-Patientenregister ist hier die Grundlage, von der ausgehend mögliche Teilnehmer der Studie ausgewählt und angesprochen werden.

2. Lecithin-Studie

Da es sich nicht um eine von einem Pharma-Unternehmen, sondern um eine von der Wissenschaft initiierte Studie handelt, ist das Hauptproblem die Finanzierung. Der Betrag von ca. 1 Mio Euro wird für die Durchführung benötigt, was durch Spenden nicht zu erreichen ist. Lecithin ist als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt, die Industrie kann damit nichts

verdienen, investiert also auch nichts. Daher ist die Beantragung von Mitteln des BMBF geplant. Auf eigene Faust Lecithin zu konsumieren kann indessen von Frau Dr. Reinecke nicht empfohlen werden. Was genau in welcher Dosierung etc. wie wirkt und daher empfohlen werden kann, soll in der Studie erst ermittelt werden.

Nur von der CMT1A Betroffene werden an dieser Studie teilnehmen können. Im östlichen Teil Deutschlands wird das NMZ Leipzig Anlaufstelle sein. Da erst noch für die Finanzierung der Studie gesorgt werden muss, wäre es jetzt noch verfrüht, sich hier anzumelden. Interesse zu bekunden, könne allerdings die Chancen erhöhen, dass der geplante Antrag auf Finanzierung erfolgreich ist.

Wer bereits auf eigene Faust Lecithin eingenommen oder verstärkt Nahrungsmittel, die besonders viel Lecithin enthalten, verspeist und Wirkungen davon verzeichnet hat, ist herzlich eingeladen, sich bei Lisa Reinecke zu melden und darüber zu berichten. Informationen darüber könnten die Erfolgsaussichten des genannten Antrags zusätzlich erhöhen.

Interessenten für die Teilnahme an einer der Studien (an der PXT303 oder Lecithin) hat, können sich gerne mit Kontaktdaten an Lisa Reinecke (lisa.reinecke@med.uni-goettingen.de; tel. 0551 39 9662; Sprechzeiten Mo, Mi und Do vormittags) wenden. Sie würden, ergänzend zum CMT-Registerruf (s.u.), auf eine Liste interessierter Patienten aufgenommen werden und mit den Studieninformationen angeschrieben werden, wenn die Studie startet. Offiziell wird der Aufruf über das CMT-Register erfolgen, der an geeignete Patienten (Subtyp CMT1A, Vorliegen eines genetischen Befundes etc.) versendet wird, wenn es soweit ist. In den Informationen werden die Kontaktdaten der teilnehmenden Zentren gelistet sein, an die Sie sich wenden können, um die Bedingungen der Studienteilnahme im Detail zu besprechen und dann ggf. den „Screening Visit“ zu vereinbaren, bei dem u.a. nochmals genau die Kriterien überprüft werden.

3. SORD-Studie

Eine zentrale Frage war diejenige der Teilnahme an der Studie. Da *SORD* als neues relevantes Gen bei vielen früheren genetischen Untersuchungen noch nicht bekannt war, muss als erster Schritt bei denjenigen CMT2 Betroffenen, deren Gendiagnose noch zu keinem Ergebnis geführt hat, eine solche durchgeführt werden. Bei wem ein anderes Gen als verantwortlich bereits diagnostiziert ist, kann an der Studie nicht teilnehmen. Dasselbe gelte, wo eine Demyelinisierung festgestellt ist und die Axone nicht wenigstens auch betroffen sind, und ebenso, wenn aufgrund der Anamnese bereits bekannt ist, dass die Vererbung der Krankheit in der Familie dominant ist. Eine Testung auf erhöhte Sorbitolkonzentration im Blut (sie erfolgt bisher noch nicht standardmäßig, sondern im Rahmen der Studie in Miami) sei aktuell (noch) aufwendiger als ein Gentest, der hier von jedem Arzt verordnet werden könne und (in Grenzen) von den Kassen bezahlt wird. Wer an der Studie teilnehme, könne auch in diesem Rahmen – als Teil der Studie – ohne weitere Kosten genetisch untersucht werden, wofür die Proben nach Tübingen (oder ggf. nach Miami) versandt werden.

Wer an einer Teilnahme an der Studie interessiert ist, könne sich an Helena Pernice (helena.pernice@charite.de, Termine in der Sprechstunde zum Studieneinschluss nach Vereinbarung) wenden. Bei Interesse können Sie auf eine Liste interessierter PatientInnen aufgenommen werden und mit den Studieninformationen angeschrieben werden, wenn weitere Studien starten.

IV. Schluss

In den gegebenen zwei Stunden konnten viele, aber nicht alle Fragen geklärt werden. Erst mit dem konkreten Ablauf werden viele neue Fragen auftreten, die in den kommenden Gesprächskreisen oder auch späteren Thementagen angesprochen werden können. Der Moderator Ingolf Pernice dankte im Namen aller TeilnehmerInnen den ReferentInnen sehr

herzlich für die überaus klaren und instruktiven Einführungen und die freundliche Beantwortung der Fragen. Großen Dank gab es aber auch an alle sonst online Anwesenden für das aktive Zuhören und die guten Fragen. Schließlich erhielt Franz Sagerer ein herzliches Dankeschön für die perfekte Betreuung der Veranstaltung von der technischen Seite her.

Der Abschied wurde verbunden mit der Erinnerung an das Gesprächskreis-Symposium vom 27.-29. August 2021 in Hohenroda, zu dem die Einladung jetzt herausgegangen ist und Anmeldungen bei der Geschäftsstelle der DGM in Freiburg gern entgegengenommen werden.

Der nächste online-Gesprächskreis am 26.6.2021 von 16-18.00 h wurde nicht erwähnt, er soll aber doch stattfinden.

Bis dahin mit freundlichen Grüßen

Ingolf Pernice

Anlage: Bericht aus der „Lecithin-Gruppe“ von Frau Dr. Timmer

„Chatroom“ Lecithin-Studie mit Frau Dr. Reinecke – Uniklinikum Göttingen

- Eine Zusammenarbeit ist mit der Firma „Lipoid“ geplant, da Lipoid Spezialist auf dem Gebiet von Phospholipiden ist und eine Spannbreite an Präparaten mit unterschiedlicher Zusammensetzung anbieten kann. Lipoid liefert die Phospholipide an eine zertifizierte Apotheke, die dann die „Verpackung“ als Medikament und das entsprechende Placebo herstellt.
- Ein Ausschlusskriterium für diese Studie, wie auch für die PXT3003-Studie ist z. B. eine zusätzliche Erkrankung wie Diabetes mellitus, da hierdurch mögliche Ergebnisse zur Wirksamkeit des Präparates verzerrt werden könnten.
- Es wurde von Herrn Dr. med. Walter Pernice aus langjähriger ärztlicher Erfahrung noch einmal betont, wie wichtig randomisierte doppelt verblindete prospektive Studien sind, um den Nutzen der entsprechenden Medikamente für den Patienten richtig einordnen zu können (Anm. dazu von Frau Dr. Reinecke, dass dies dem höchsten Standard an Studienkriterien entspricht).
- Frau Dr. Reinecke berichtete, dass öffentliche Gelder beantragt werden, um eine wissenschaftliche Forschung unabhängig von der Industrie machen zu können, eine ausländische Erforschung wurde bisher nicht erwogen, da auch das Tiermodell in Göttingen erforscht wurde und dort die entsprechende Expertise zu Lecithin als potentiellies Medikament für CMT1A liegt – diesbezüglich wurde auch die datenschutzrechtliche Frage im Ausland noch einmal angerissen.
- Falls die Studie bewilligt wird und erfolversprechend ist, könnte Lecithin auch ein potentiellies Medikament für weitere demyelinisierende CMT-Erkrankungen sein und dann diesbezüglich erforscht werden – aber aktuell muss erstmal der Effekt von Lecithin bei Patienten mit CMT1A erforscht werden, bevor weitere Studien beantragt werden können.
- Es wurde die Frage zu Lecithin in Lebensmitteln gestellt und zur allgemeinen täglichen Lecithinaufnahme z. B. über „Schokolade“ etc. – hierzu erfolgte die Anmerkung von Frau Dr. Reinecke, dass vermutlich täglich 1-2 g über verschiedene Nahrungsmittel wie z. B. Emulgatoren, Sojabohnen oder Ei (1 Eigelb enthält etwa 1-2g Lecithin) aufgenommen werden und dies dann in der zukünftigen Lecithinstudie berücksichtigt wird.

- Es kam die Frage zu möglichen CMT-Zentren in Ost- und Norddeutschland auf, da die Fahrten zu den aktuellen Zentren sehr zeitaufwendig und teilweise aufgrund der körperlichen Einschränkungen schwer bzw. nicht mehr zu realisieren sind – diese Entscheidung kann allerdings nicht von Göttingen aus getroffen werden - die geplante Lecithin-Studie soll in Ostdeutschland von Frau PD Dr. med. Baum an der Universitätsklinik Leipzig, Klinik für Neurologie begleitet werden.
- Es wurde die Frage zum Ort der Vervollständigung der genetischen Diagnostik nach bisheriger Untersuchung einzelner Gene, ohne dass eine genetische Ursache gefunden werden konnte, gestellt. Hierzu kann man sich z. B. in der neurogenetischen Sprechstunde in Göttingen (Tel: 0551/398484) anmelden. Zur Thematik der genetischen Diagnostik kam die Anmerkung von Frau Dr. Timmer (Fachärztin für Humangenetik in Dresden), dass eine umfangreiche und sehr gute genetische Diagnostik natürlich auch heimatnah durchgeführt werden kann, falls man nicht nahe Göttingen wohnt, was den Vorteil hat, dass man sich ggf. einen mehrstündigen Fahrtaufwand spart. Z. B. kann dies in einem anderen CMT-Zentrum erfolgen oder in Berlin an der Charité oder auch (bei bestehender neurologischer Verdachtsdiagnose) über einen heimatnahen Facharzt für Humangenetik, der die Diagnostik bei einem humangenetischen Labor, das sich auf neurogenetische Diagnostik spezialisiert hat, veranlasst und anschließend auch die heimatnahe Erläuterung der entsprechenden humangenetischen Ergebnisse durchführen würde.
- Es wurde die Wichtigkeit der Anbindung von CMT-Patienten ins CMT-Register betont, da im CMT-Register das Wissen zur CMT durch Experten, die seit Jahren zu diesem Erkrankungsspektrum forschen sowie auch zukünftig Studien hierzu begleiten, gebündelt wird, und damit auch für den einzelnen Betroffenen die Möglichkeit an einer Studie teilzunehmen erhöht wird, bzw. der Einzelne über weitere Studien auf dem aktuellen Stand gehalten wird. Frau Dr. Reinecke hat betont, dass sie diesbezüglich weiterer Fragen auch gerne per E-Mail (lisa.reinecke@med.uni-goettingen.de) beantwortet und auch die Website der Uniklinik Göttingen hierzu auf dem neusten Stand gehalten wird.