

## Oversigt over forskning i DMD

Formålet med denne oversigt er at informere patienter og forældre om de forskellige behandlingsmuligheder for Duchennes muskeldystrofi, der forskes i lige nu, at beskrive fordele og ulemper ved disse metoder samt hvilke forhindringer, der skal overvindes inden behandlingerne kan bruges af patienterne.

**Bemærk:** Det videnskabelige felt inden for behandling af Duchenne er kæmpestort og i hastig udvikling, og dette gør det umuligt at beskrive alle forskningsprojekter i en kort oversigt. Det følgende er derfor en beskrivelse af hovedtrækkene i forskningen.

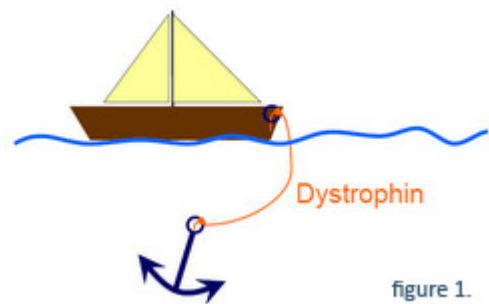
**Denne gennemgang er sidst opdateret i september 2017.**

En stor tak til Duchenne Parent Project (Holland) og Duchenne Parent Project Onlus (Italien) for bidrag til rejseomkostninger, der har gjort det muligt for Annemieke Aartsma-Rus at deltage i de årlige møder i USA og Italien.

## Indledning

### Problemet

Duchenne muskeldystrofi er forårsaget af mutationer (genetiske fejl), der ødelægger den genetiske kode for dystrofinet. Genet producerer det dystrofinprotein, der forbinder skelettet af muskelfibrene til det beskyttende lag på ydersiden af fibrene. Denne forbindelse stabiliserer muskelfibrene, når musklerne trækker sig sammen (træning). Jeg plejer at forklare dystrofinets funktion som et anker (muskels skelet) og en båd (muskels beskyttende lag), hvor dystrofinet er det reb, der forbinder anker og båd.



På grund af mutationen på den genetiske kode, kan cellen kun producere begyndelsen af proteinet, og forbindelsesfunktionen er væk (båden er ikke længere forbundet til ankeret, Figur 2). Resultatet er, at muskelfibrene ved Duchenne nemt beskadiges, selv ved almindelig træning.



Mutationer i dystrofingenet, der ikke helt ødelægger den genetiske kode, tillader dannelsen af et dystrofin, der er delvist funktionelt (dvs. det kan forbinde ankeret til båden, men kæden er lidt kortere, Figur 3). Disse mutationer forbindes med den knapt så alvorlige Beckers muskeldystrofi.

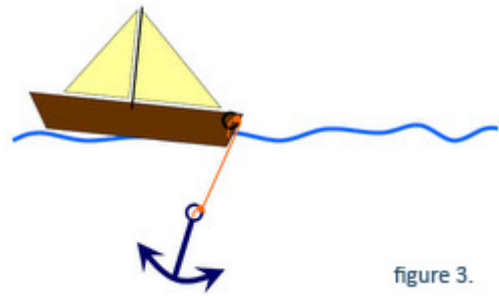


figure 3.

### Udvikling af behandlingstiltag

Lige nu udvikles der på mange medicinske behandlinger, og størstedelen af dem følger den samme skabelon med først prækliniske og derefter kliniske studier. Først testes behandlingen i dyrkede patientceller, derefter på **dyremodeller** med sygdommen (normalt i **mdx-mus**), og først hvis resultaterne i celler og dyremodeller er tilstrækkeligt overbevisende, testes behandlingen på patienter (kliniske forsøg). Denne del af udviklingen kan tage meget lang tid, da der let opstår uforudsete problemer, der skal løses. Kliniske forsøg er opdelt i to faser: den tidlige fase, hvor forsøget udføres for at påvise, om behandlingen er sikker, og de senere faser, hvor målet er at finde ud af, om behandlingen er effektiv og sikker. Det er en god huskeregel, at selv om hver fase er kritisk, er den næste fase altid mere udfordrende. Så selv om et produkt ser lovende ud i et præklinisk forsøg (fx i et cellestudie), er der ingen garanti for, at det også virker i videre forsøg på dyr og mennesker.

## Genterapi

**Formål:** At indsætte et sundt gen i Duchenne-musklerne for at muliggøre normal dystrofinproduktion.

**Baggrund:** Gener består af DNA og findes på kromosomerne, som befinder sig i cellernes kerne. Dystrofingenet indeholder den genetiske kode for dystrofin, som læses af cellen og oversættes til dystrofinprotein.

Udfordring 1: Kroppen består af mere end 750 forskellige muskler, der hver består af flere milliarder celler, og det raske gen skal derfor indsættes i en meget stor del af cellekernerne i alle musklerne.

Løsning: Heldigvis findes der en organisme, der er rigtig god til at tilføre gener til celler, nemlig virus. Inden for genterapien har man derfor udviklet såkaldte virale vektorer, hvor virusgenet er fjernet for at give plads til det nye gen, hvorved de modificerede vira ikke længere er sygdomsfremkaldende.

Udfordring 2: De fleste vira kan godt lide at inficere celler, der deler sig. Muskelvæv deler sig næsten ikke, og er derfor ikke et typisk mål for virus. Derudover er muskelfibrene svøbt ind i flere lag bindevæv, der opfanger virale

partikler, og virus kan derfor ikke nå ind til muskelfibre med dystrofingenet.

Løsning: Der findes en virus, som er relativt god til at inficere muskelceller, den såkaldte AAV-virus. Denne virus kan inficere menneskeceller, men er ikke sygdomsfremkaldende.

Udfordring 3: Desværre er AAV så lille, at dens genetiske kode for dystrofin ikke passer (hele genet er ~500 gange for stort, den genetiske kode ~4 gange for stor).

Løsning: Forskerne har forsøgt at skabe det mindst mulige dystrofin, der kun indeholder de mest nødvendige domæner (mikrodystrofin). Den genetiske kode for dette mikrodystrofin er så lille, at det kan være i en AAV-vektor.

Behandling med mikrodystrofin med AAV-vira i en Duchenne-musemodel (*mdx*-mus) resulterede i forbedret muskelkvalitet og muskelfunktion.

Udfordring 4: I en hundemodel (golden retriever med muskeldystrofi eller GRMD), der blev behandlet med AAV-mikrodystrofin, reagerede immunforsvaret ved at ødelægge de celler, der var inficeret med AAV-mikrodystrofin. Fra kliniske forsøg på mennesker, hvor man brugte andre gener (fx behandling mod blødersygdom), ved vi, at AAV også fremkalder en immunreaktion. En immunreaktion angriber alle ubudne gæster (vira, bakterier, parasitter), og den ved ikke om det er en virus, der bærer på et gavnligt gen.

Løsning: Der forskes i forskellige måder at nedbringe immunreaktionen på. Dette kan gøres ved enten at undertrykke immunreaktionen eller ved at finde undertyper af AAV, som mennesker ikke danner antistoffer mod (der findes mange undertyper af AAV).  
Man har for nyligt fundet ud af, at det er muligt at behandle GRMD-hunde med AAV, der er mindre antigen, og som resulterer i, at der dannes mikrodystrofin i mindst to år.  
Ca. 20 % af os er inficeret med en version af AAV og disse personer har dannet antistoffer mod AAV, der forhindrer dem i at modtage virale vektorer i denne særlige version.

Kliniske forsøg: Det [første kliniske forsøg](#), hvor patienter fik AAV-mikrodystrofin sprøjtet ind i armmusklen, blev udført i USA (Mendell, Xiao Xiao og Samulski). Dette forsøg blev udført med en undertype af AAV, som vi nu ved er meget antigene. Resultatet af disse forsøg er [publiceret](#), og forfatterne rapporterer om meget ringe forekomst af deres version af mikrodystrofin og den forventede immunreaktion på AAV.

Udfordring: Muskler udgør 30-40% af vores krop. Hvis en behandling skal have effekt, skal alle muskler eller muskelgrupper behandles, så det er ikke nok at behandle et lille område af en enkelt muskel. Dette kræver enorme

mængder virus (en ung krop vejer ca. 4000 gange mere end en ung mus).

**Løsning:** Ved at optimere produktionsprocessen kan man fremstille mange flere viruspartikler, der kan anvendes til behandling, hvilket gør det muligt at lave forsøg, hvor hele muskelgrupper (fx i arme eller ben) eller hele kroppen behandles i stedet for kun et lille stykke af musklen.

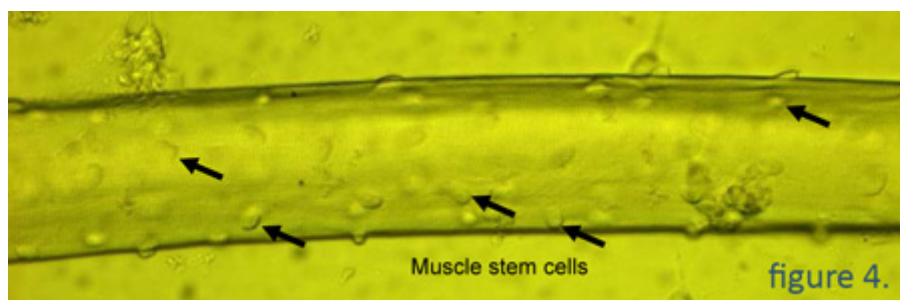
AAV integreres ikke i DNA'et. Dette er godt af sikkerhedsmæssige grunde, men det betyder også, at mikrodystrofinet måske forsvinder over tid. Studier i dystrofiske hunde indikerer, at hovedparten af det leverede gen er forsvundet i løbet af fem år. Det vides ikke, om dette også er tilfældet i mennesker.

**Fremtiden:** Lige nu forbereder man forsøg, hvor en eller flere arm- eller benmuskler behandles med AAV-mikrodystrofin. Forsøgene udføres af Solid Ventures og Bamboo Therapeutics i USA, og i et samarbejde mellem George Dickson i London og Genethon i Frankrig. I Columbus, Ohio, er man i gang med [et forsøg](#), hvor patienter behandles med en lokal indsprøjtning i en af fodens muskler.

## Celleterapi

**Formål:** At overføre muskelceller fra raske donorer (indeholdende et rask gen) til Duchenne-muskler for at kompensere for manglende muskelvæv og for at give donorcellerne mulighed for at starte en normal produktion af dystrofin.

**Baggrund:** Muskler består af muskelfibre, der ikke deler sig, og muskelstamceller, der ligger oven på fibre (Figur 4). Når muskelfibre er beskadiget, vil muskelstamcellerne (også kaldet satellitceller eller myoblaster) begynde at dele sig og bevæge sig hen til det beskadigede sted, hvor de smelter sammen med den beskadigede muskel for at reparere den. Disse stamceller kan isoleres fra en muskelbiopsi og dyrkes i et laboratorium derefter transplanteres til en Duchenne-muskel.



**Udfordring 1:** Muskelstamceller kan ikke bevæge sig fra blodbanen og ind i musklen.

Løsning: Lokal injektion i den syge muskel.

Udfordring 2: Selv hvis stamcellen indsprøjtes direkte ind i musklen, bevæger den sig ikke mere end 1-2 mm fra stikkanalen.

Løsning: At foretage flere injektioner (fx 100 pr. cm<sup>2</sup>). Dette er afprøvet på Duchenne-patienter ([se her](#)), hvor dystrofinpositive celler faktisk har kunnet ses på injektionsstedet.

Klinisk forsøg: Et klinisk forsøg, hvor muskelstamceller blev sprøjtet ind med 100 injektioner på et lille område (0.25-1 cm<sup>2</sup>) blev gennemført i Canada ([Tremblay](#) og [Skuk](#)). Behandlingen var uden alvorlige bivirkninger, og dystrofinpositive fibre kunne spores i en biopsi taget fra det behandlede område. [Et nyt forsøg](#) med lokal transplantation af myoblaster i en underarmsmuskel på patienter på 16 år og derover foregår netop nu i Canada.

Udfordring 3: Det er imidlertid ikke muligt at anvende denne metode til at levere muskelceller til alle kroppens muskler.

Løsning: Der findes andre stamceller i blodet, i blodkarrernes vægge og fedtvævet, som også kan medvirke til muskeldannelse. Disse celler kan isoleres og dyrkes i et laboratorium. Fordelen ved dette er, at disse celler sandsynligvis kan bevæge sig fra blodbanen ind i musklerne og derved muliggøre behandling af hele kroppen.

Udfordring 4: Selv om sådanne celler kan medvirke til muskeldannelse, er effekten på nuværende tidspunkt meget lille (<1% af den transplanterede celle ender i musklerne).

Under udvikling: Et [forsøg](#) hvor CD133+ celler blev taget fra Duchenne-patienter (isoleret fra blodet), dyrket i laboratoriet og derefter transplanteret tilbage i patienternes muskler er netop gennemført i Italien ([Torrente](#)).

Fremtiden: Der forskes lige nu i, hvordan man kan øge effekten af denne metode. Der er opnået lovende resultater i muse- og hundemodeller med mesangioblaster (ledet af [Giulio Cossu](#)) og CD133+-celler (ledet af [Ivan Torrente](#)).

Klinisk forsøg: I Italien har man gennemført et klinisk forsøg for at teste sikkerheden ved transplantation af mesangioblaster (hentet fra raske brødre) på Duchenne-patienter ([Cossu](#)), hvor fem patienter fik indsprøjtet mesangioblaster ind i arterierne. Da dette var en sikkerhedstest, blev der ikke forventet eller fundet bedring af muskelfunktionen. Der arbejdes videre med at forbedre protokollen for transplantation i fremtidige studier.

Klinisk forsøg 2: Hjertestamceller har potentiale til at udsætte hjertesygdomme hos DMD-patienter midlertidigt. [Capricor](#) har udført et sikkerheds[forsøg](#) på DMD-patienter med hjertesygdom, for at finde ud af om hjertet tolererer at få donorhjertestamceller indsprøjtet lokalt. Forsøget viste, at det gjordet det, og at der var en lille reduktion i mængden af fibrose i hjerter på patienter i den behandlede gruppe. [Capricor](#) planlægger et

opfølgende studie, der skal bekræfte fundene, teste om intravenøs levering af stamceller er mulig og om indsprøjtning af højere doser også kan tolereres.

Udfordring 5: Det er svært at skaffe tilstrækkelige mængder stamceller til transplantation, fordi stamcellerne kun har begrænset kapacitet til at dele sig.

Løsning: Det er nu muligt at omprogrammere voksne celler, så de får stamcellekaraktistika (inducerede pluripotente stamceller eller iPS-celler). Disse celler er rigtig gode til at formere sig og kan omdanne sig til alle mulige celletyper. Men udfordringen er at få dem til kun at differentiere sig til muskelprogenitorceller. Der arbejdes lige nu på at danne klinisk anvendelige iPS-celler og at optimere protokollen for at kunne lave muskelprogenitorceller på en sikker, effektiv og standardiseret måde.

Udfordring 6: Transplantation af donormuskler til fremkalde en immunreaktion (som ved transplantation af enhver type væv til en anden person).

Løsning a: At give medicin, der undertrykker immunsystemet. Dette er standardbehandling for personer, der modtager donorvæv. Desværre er kronisk behandling med denne type medicin ikke uden bivirkninger (fx at man er mere modtagelig for infektioner).

Løsning b: At isolere muskelceller fra patienterne, dyrke dem i laboratoriet og behandle dem (fx med genterapi). Derefter transplanteres patienternes egne celler tilbage (autolog transplantation). Genterapi er meget mere effektivt på celler (i laboratoriet) end i væv (i en person). Derudover kan man måske undgå brug af immunundertrykkende medicin, fordi patientens egne celler transplanteres.

Udfordring 7: For at dette skal virke, er man nødt til at optimere de måder, hvorpå muskelceller eller andre stamceller kan leveres effektivt (se udfordring 1-4). Immunforsvaret kan også stadig reagere på de transplanterede celler, selv om de er fra patienten selv, fordi de er blevet manipuleret i laboratoriet og derved sandsynligvis har ændret sig.

Løsning: I laboratoriet er det nu muligt at foretage mindre ændringer i cellens DNA uden at skulle tilføje et gen (ved hjælp af DNA-”sakse” – der findes forskellige typer: ZNF, TALEN and RGN (også kaldet CRISPR/Cas9)). Arbejdet med disse DNA-sakse er vanskeligt. I dyrkede celler, skal den celle, hvor saksen har haft succes, først findes (normalt kun ca. 1 ud af 1000), derefter dyrkes den for til sidst at blive transplanteret i en musemodel. Normalt er den genetiske fejl i dystrofinet temmelig omfattende, og DNA-sakse kan ikke reparere store fejl. Det er dog muligt at introducere en fejl for at gemme et exon permanent (se afsnittet om exon-skipping). Dette arbejde er endnu på et tidligt stadie, og der ligger en stor opgave i at finde ud af, om metoden er sikker og kan anvendes på mennesker. I 2016 viste tre publikationer i tidsskriftet Science, at metoden virkede i en *mdx*-musemodel. Selv om det er gode tegn, skal man huske på, at DNA-sakse skal kunne leveres til hovedparten af muskelcellerne. Udfordringen ved genterapi og celleterapi er derfor at oversætte

metoden fra musestadiet til større dyr og mennesker.

## Medicinsk behandling

**Formål:** Anvende medicin til at behandle forskellige aspekter af sygdommen.

**Baggrund:** Pga. af manglende dystrofin, bliver patienternes muskler konstant beskadiget under træning. Mistet muskeltvæv erstattes af arvæv (fibrose) og fedtvæv (adipøst væv). Skaden kan ikke gøres god igen, men kun forværres af en immunreaktion, som fremkaldes af muskelskaden. Medicin kan hjælpe med at øge væksten af musklerne for at kompensere for det tabte muskeltvæv. Alternativt kan medicin undertrykke immunforsvaret eller forhindre dannelse af arvæv.

**Ulempe:** Medicinen behandler kun (dele af) symptomerne ved sygdommen, ikke årsagen. Når den virker, kan den imidlertid forhale sygdomsudviklingen.

**Fordel:** Normalt kan medicin tages oralt og virke på alle kroppens muskler (der er ikke problemer med levering som ved gen- eller cellederapi). Nogle gange kan medicin, som anvendes til behandling af andre sygdomme, bruges til at behandle Duchenne-patienter. Dette gør det hurtigere at afprøve medicinen klinisk, da der allerede foreligger de fleste oplysninger om præparatet (fx toksicitet, dosis osv.).

Der findes en lang række præparater, der efter sigende er gavnlige for patienter med Duchenne og/eller i dystrofiske musemodeller. I dette afsnit nævner vi kun de typer, der er blevet testet på patienter, og de typer, der har givet meget lovende resultater i musemodeller.

Vi har inddelt de mange præparater i følgende kategorier.

### Anti-inflammatoriske præparater

#### Kortikosteroider (binyrebarkhormon fx prednison og deflazacort)

**Formål:** At undertrykke immunforsvaret for at undgå dannelse af arvæv.

**Baggrund:** Kortikosteroider er en gruppe medicinske præparater, der kan undertrykke immunforsvaret. Når muskeltvæv beskadiges, opstår det en immunreaktion (kroppen ved ikke, hvad der forårsager skaden – det kunne være en virus, bakterie el. lign.). Selv om immunreaktionen har de bedste intentioner (at beskytte kroppen mod infektion) øger den i dette tilfælde sygdommens sværhedsgrad. Immunceller udskiller giftstoffer (med det formål at dræbe bakterier osv.), og dette øger skaden på musklerne og dannelsen af arvæv.

Ved at undertrykke immunforsvaret med kortikosteroider bliver beskadigelsen af musklerne ikke så slem, og der dannes mindre arvæv.

Kliniske forsøg: Der er ikke udført særlig [mange forsøg](#), der sammenligner patienter behandlet med kortikosteroider med ubehandlede patienter, eller som sammenligner forskellige kortikosteroidpræparater (fx prednison med deflazacort), men der er almindelig enighed om, at kortikosteroider forhælder sygdomsudviklingen, og derfor er de en del af [standardbehandlingen for DMD](#). Behandling vil forsinke afhængighed af kørestol med ca. 1-3 år, midlertidigt forbedre muskelstyrken og -funktion og forsinke tab af vejrtrækningsfunktion. Steroider har ikke været anvendt længe nok, til at man ved, om de er livsforlængende.

Det er meget sandsynligt, at kortikosteroider virker på andre måder end at være immunundertrykkende (man mener, at de kan øge udskillelsen af utrophin og/eller stabilisere muskelfibrene, så de er mindre sårbare over for beskadigelse). Der forskes stadig i dette, men fund, der viser at præparater, der kun undertrykker immunforsvaret er mindre effektive end kortikosteroider bekræfter denne formodning (se fx afsnittet om ciclosporin nedenfor).

Udfordring 1: Kortikosteroider skal tages regelmæssigt og kontinuerligt. Dette giver bivirkninger hos de fleste patienter. De mest almindelige er vægtøgning, depression, adfærdsproblemer, forsinket vækst, forsinket pubertet og tab af knoglemasse, men mange flere er beskrevet.

Løsning 1a: Hos nogle patienter kan bivirkningerne nedbringes med et "on-off"-behandlingsregime. Steroider tages kun hver anden uge eller i ugedagene og ikke i weekender, eller høje doser tages kun i weekenderne. Nogle patienter har færre bivirkninger med deflazacort.

Løsning 1b: Nogle patienter tolererer ikke kronisk behandling med kortikosteroider. Hvis bivirkningerne er større end fordelene (fx vægtøgning i en sådan grad, at det svækker musklernes funktion i stedet for at øge den) kan det være bedst at stoppe behandlingen (dette bør selvfølgelig kun gøres efter konsultation med den behandlende læge, da brat afbrydelse af steroidbehandling kan give alvorlige bivirkninger).

Udfordring 2: Der anvendes mange forskellige behandlingsregimer med kortikosteroider, men det vides ikke, hvorvidt et regime er bedre end et andet. Med hensyn til kliniske forsøg, foretrækkes det, at alle patienter i et forsøg anvender et mere standardiseret regime.

Løsning 2: Undersøgelsen [FOR-DMD](#) sammenligner fordele og bivirkninger ved steroidbehandling i de mest udbredte doseringsregimer for prednisolon (daglig behandling vs. 10 dage med – 10 dage uden) og daglig behandling med deflazacort. Undersøgelsen foregår i mindst 40 neuromuskulære klinikker i USA, Canada, Storbritannien, Tyskland og Italien. Forsøget er fuldt rekrutteret.

Udfordring 3: Det er uvist, hvornår det er bedst at starte behandling med



kortikosteroider. På grund af bivirkninger (væksthæmning, fedme og forøget knogleskørhed) påbegynder de fleste klinikere først behandlingen i 3-4 års-alderen.

Klinisk forsøg: For at teste, om det er gavnligt at starte inden 3-årsalderen, [pågår](#) der lige nu et klinisk forsøg i 1-30 måneder gamle DMD-patienter. De får en høj dosis prednison, men kun to gange om ugen for at mindske risikoen for bivirkninger.

## Cyclosporin

**Formål:** At undertrykke immunsystemet for at nedbringe dannelsen af arvæv.

**Baggrund:** Cyclosporin er et præparat, der undertrykker immunforsvaret. Når muskelvævet beskadiges, fremkaldes en immunreaktion (kroppen ved ikke, hvad der forårsager skaden – det kunne være en virus, bakterier, osv.). Selv om immunforsvaret har de bedste intentioner (om at beskytte kroppen mod infektioner), øger immunforsvaret i dette tilfælde symptomerne. Immunceller udskiller giftstoffer (med det formål at dræbe bakterier osv.), som yderligere øger skaden på musklerne og dannelsen af arvæv.

Ved at undertrykke immunforsvaret med cyclosporin bliver muskelskaderne mindre alvorlige, og der dannes mindre arvæv. Dette menes at have færre bivirkninger end kortikosteroider.

Klinisk forsøg: Et klinisk forsøg blev udført i Tyskland (Rudolf Korinthenberg i Freiburg) for at vurdere, om behandling med cyclosporin var gavnligt for patienterne. Desværre vist forsøget [ingen forskel](#) på patienter behandlet med og uden cyclosporin.

**Valmoralone** Vamorolone (tidligere VBP15) er en ikke-steroid sammensætning udviklet af Reveragen Biopharma. Man håber, at dette stof vil have den samme gavnlige virkning som steroidbehandling, men uden bivirkningerne. Det er i hvert fald det, man har observeret i mdx-musemodeller. Der er foretaget et fase 1 forsøg på raske frivillige forsøgspersoner, og der pågår lige nu et fase 2 forsøg på patienter i USA. Et fase 2b forsøg er planlagt til at skulle foregå i Europa.

**Edasalonexent** CAT1004 (edasalonexent) er et anti-inflammatorisk præparat udviklet af Catabasis, som har været testet på raske voksne. Et fase 1/2 forsøg i to stadier på patienter med DMD er for nyligt afsluttet. Edasalonexent viste sig at være sikkert og tolereres godt. Man kunne dog ikke ved MRI-scanning finde nogen en anti-inflammatory effect sammenlignet med placebo-gruppen efter 12 ugers behandling. Alle patienter får nu behandlingen og følges i et open label-studie.

## Andre anti-inflammatoriske præparater

**Deflazacort** [Marathon](#) Pharmaceuticals er lige nu i gang med et open label-forsøg i [USA](#) på DMD-patienter og har opnået godkendelse fra FDA til behandling på personer med DMD. PTC har fået rettighederne til deflazacort i USA og markedsfører på nuværende tidspunkt præparatet.

## Præparater, der kan reducere fibrose

### Idebenone (Catena)

**Formål:** At reducere dannelsen af arvæv.

**Baggrund:** På grund af manglende dystrofin er de skeletale muskler og hjertemuskulaturen hos patienter med Duchenne under konstant pres (oxidativ stress), hvilket kan føre til dannelse af arvæv og også hindre muskelfibrenes produktionen af energi i mitokondrierne (cellernes kraftværk). Dette fører til tab af muskelfunktion og reduceret pumpefunktion i hjertet (hjertet bliver "stivere"). Idebenone hjælper mitokondrierne med at generere energi. Idebenone (Raxone®) nedbringer også oxidativ stress (da det er en antioxidant) i hjertet og de skeletale muskler for at forbinde dannelse af arvæv. Derfor kan de hjertesygdomme, der ses i mange unge patienter, udsættes eller endda forhindres, og den skeletale muskelkvalitet kan vedligeholdes længere.

Klinisk forsøg: Santhera har [testet](#) idebenone på Duchenne-patienter, og dette viste sig at være sikkert. Idebenone/Raxones® effekt på lungefunktion, motorfunktion, muskelstyrke og livskvalitet hos patienter, der ikke får kortikosteroider, er også testet i [et fase-III studie](#). [Resultaterne viste, at](#) idebenone er veltolereret, og at der var en langsommere nedgang i den respiratoriske funktion blandt dem, der fik præparatet, end i placebo-gruppen. Et placebo-kontrolleret fase-3 forsøg med patienter, der bruger kortikosteroider, pågår lige nu. Santhera har ansøgt om markedsføringsautorisation hos både de europæiske medicinageterer (EMA) og Food and Drug Administration (FDA) i USA i 2016. EMA er i gang med at vurdere produktet. I juli 2016 svarede [FDA](#), at de ville se testresultater allerede på ansøgningstidspunktet, og at de derfor ikke kunne tage den nuværende ansøgning i betragtning. I september 2017, udtrykte EMA's Committee for Human Medicinal Products sig negativt om brugen af Idebenone/Raxone® til DMD. Santhera har meddelt, at de vil appellere denne udtalelse.

## Halofuginone

**Formål:** At reducere inflammation og fibrose og forbedre regenerationen.

**Baggrund:** Halofuginone er en kemisk forbindelse, der fremmer regeneration af muskler og reducerer inflammation og fibrose.

Udfordring: Halofuginone tolereres ikke særlig godt (mave-tarm-problemer).

Løsning: Akashi Therapeutics har udviklet en alternativ formel (HT-100), der tolereres bedre.

Klinisk forsøg: I USA har et første klinisk [forsøg](#) undersøgt HT-100's sikkerhed på DMD-patienter. Forsøget blev midlertidigt stoppet, fordi der blev observeret giftvirkninger i hunde ved meget høje doser. Efter flere forsøg og FDA's revurdering af data fik forsøget imidlertid lov til at fortsætte. Foreløbige resultater tyder på, at HT-100 tolereres godt, og der blev fundet forbedret i muskelstyrke hos de patienter, der blev behandlet. Et bekræftende studie var påbegyndt, men det måtte afbrydes, da en patient, som deltog i undersøgelsen, desværre døde. Det blev senere oplyst, at denne patient havde fået en meget højere dosis HT-100 end, man troede. Man overvejer at lave et opfølgende klinisk forsøg, der skal vurdere sikkerheden af en lavere dosis.

## Andre præparater, der kan reducere fibrose

Pentoxifylline er blevet [testet](#) i et klinisk studie, hvor man fandt, at det ikke forsinkede sygdomsudviklingen, og at patienterne [ikke tolererede](#) præparatet særlig godt. Flavocoxid er en anden antioxidant, som er blevet testet i et [fase-1 studie på Duchenne-patienter](#) for at undersøge sikkerheden. En undersøgelse af sikkerheden af Coenzym Q10 (en anden antioxidant) alene eller sammen med lisinopril [pågår](#) i USA (men rekrutterer ikke længere) på patienter med DMD, Becker og Limb-girdle muskeldystrofi.

FibroGen's pamrevlumab (tidligere FG-3019) er et antistof mod CTGF – en vækstfaktor, der spiller en vigtig rolle i produktionen og vedligeholdelsen af fibrotisk væv (bindevæv). FG-3019 forventes at kunne forhindre CTGF i at virke og derved reducere fibrosedannelsen. Lige nu undersøges FG-3019 i ikke-gående DMD-patienter i en [klinisk undersøgelse](#).

Epicatechin er et molekyle, der ligner et hormon, som dannes af cellernes energiproducerende organer (mitokondrier) efter fysisk udfoldelse. Epicatechin har vist sig at øge produktionen af mitokondrier og forbedre regeneration af væv i dyremodeller samt reducere fibrose i modeller med muskeldystrofi. Et mindre pilotstudie på patienter med Beckers muskeldystrofi viste gode resultater, og at epicatechin var veltolereret. Et forsøg med ikke-gående patienter med Duchenne pågår

lige nu i et samarbejde mellem Cardero Therapeutics og UC Davis. Andre stoffer mod fibrose undersøges nu i prækliniske studier, fx MTB-1 fra Astellas, som har til formål at forbedre mitokondriernes funktion og øge antallet af dem.

(Vasodilation)  
Formål: At forbedre hjerte- og/eller muskelfunktionen

Baggrund: Når en muskel trækker sig sammen, skubbes blod ud af blodkarrene, selv om den sammentrukne muskel faktisk har brug for mere blod (ilt og næringsstoffer). For at kompensere for dette, vil blodkarrene i musklen normalt udvide sig ved sammentrækningen. Dette reguleres delvist ved produktion af nitrogenoxid (NO) af nNOS-syntaseenzym. Dette enzym er bundet til musklens membran i blodkarrene ved hjælp af dystrofin. Uden dystrofin sidder nNOSyntaseenzymet ikke rigtigt og kan derfor ikke udvide blodkarrene i hjerte og muskler tilstrækkeligt. Dette kan medføre, at der ikke kommer ilt nok til muskler og hjerte, hvilket igen kan beskadige muskel- og hjertecellerne. Der findes mange godkendte præparater, der kan forbedre udvidelsen af blodkarrene. De præparater, der er opført nedenfor, testes nu eller er testet på Duchenne-patienter i kliniske forsøg.

## Lisinopril

Lisinopril er en ACE-hæmmer (ACE er den engelske forkortelse af angiotensinkonverterende enzym). Molekylet angiotensin 2 får blodkarrene til at trække sig sammen. Dette molekyle konverteres fra angiotensin 1 af ACE. Så ved at hæmme denne konvertering produceres mindre angiotensin 2, hvilket reducerer sammentrækningen af blodkarrene. Lisinoprils virkning på hjertefunktionen [testes](#) nu på patienter med Duchenne i USA, Japan og Canada. Disse forsøg undersøger også, om samtidig brug af Coenzym Q10 (en antioxidant) og lisinopril yderligere har gavnlig indvirkning på hjertemusklens funktion.

## Revatio (Sildenafil) og Tadalafil

Revatio® (også kendt under navnet Sildenafil eller Viagra) og Tadalafil er PDE5-hæmmere. Når der produceres NO sker der en kaskade af reaktioner, der fører til udvidelse af blodkarrene. PDE-enzymet angriber de stoffer, der produceres i denne kaskade og modvirker udvidelsen af blodkarrene. Når PDE-enzymet hæmmes i denne proces, holder effekten af udvidelsen længere.

Klinisk forsøg: Revatio er blevet [testet](#) i et klinisk forsøg på patienter med DMD og BMD i Baltimore, USA. Forsøget blev imidlertid afbrudt, da resultater viste, at Revatio sandsynligvis ikke har nogen gavnlig virkning på hjerte- og muskelfunktionen hos voksne med Duchenne, samtidig med at det

giver potentiel risiko for hjerteproblemer.

På baggrund af opløftende resultater fra et pilotforsøg med Tadalafil på en lille kohorte af DMD-patienter af, påbegyndte medicinalfirmaet Eli Lilly et dobbelt-blindet placebo-kontrolleret [forsøg](#) på 330 DMD-patienter. Desværre leverede resultaterne ikke bevis for, at Tadalafil kan forsinke sygdomsudviklingen, hverken i hele gruppen eller i undergrupper. Alle videre forsøg er derfor stoppet, men Eli Lilly har tilkendegivet, at man vil dele resultaterne fra forsøget med andre DMD-interessenter og derved hjælpe med den kliniske udvikling af andre produkter.

## **Andre præparater til udvidelse af blodkar**

Spironolactone og eplerenone har vist positive resultater i musemodeller, hvor behandlingen forhindrede hjertesvigt. Disse præparater testes nu på DMD-patienter i [kliniske forsøg](#). Alle forsøgspersoner er rekrutteret, og resultatet forventes i 2018.

## **Medicin, der forbedrer muskelmasse og -kvalitet**

### **Myostatin-hæmmere**

**Formål:** At øge muskelmassen ved at reducere mængden af det muskelvæksthæmmende myostatin og lignende faktorer.

**Baggrund:** Der er faktorer, der øger dannelsen af muskler, og faktorer, der hæmmer muskelvæksten (fordi ikke alt væv skal være muskelvæv, og da muskler bruger en masse energi, bør de ikke være større end nødvendigt). Myostatin er en af hovedårsagerne til at musklerne ikke vokser uendeligt (de skruer ned for volumenindstillingen i mange muskelrelaterede gener), men der findes beslægtede proteiner med lignende funktioner. Myostatin og de beslægtede proteiner binder sig til "receptorerne" på muskelcellerne. Bindingen er et signal til muskelfibrene om at stoppe væksten (dvs. at der skrues ned for volumenet i de muskelrelaterede gener, så der dannes færre muskelproteiner). Når genet for myostatin-proteinet er muteret, og der ikke dannes myostatin, øges muskeldannelsen både hos dyr (fx belgisk blåvidt kvæg, Texel-får, greyhounds, mus) og mennesker. Dette har man forsøgt at udnytte ved at bruge myostatinhæmmere som en mulig metode til at forbedre muskelmassen for Duchenne-patienter, dvs. hvis det er muligt at forhindre myostatin i at gøre, hvad det skal, vil muskeldannelsen forøges og derved kompensere for det tabte muskelvæv. Myostatinhæmning kan foretages ved hjælp af antistoffer mod myostatin. Disse antistoffer binder sig til myostatinet og forhindrer det i at nå frem til genkontakterne og skrue ned for volumenet. Det samme kan gøres ved at fremstille opløselige receptorer for myostatin. Disse vil binde sig til myostatinet, men fordi de er opløselige, transmitteres signalet ikke. Samtidig vil bindingen til de opløselige receptorer forhindre myostatinet i at binde sig til de muskellignende receptorer.

**Kliniske forsøg:** Myostatin antistoffer er blevet [testet](#) på raske testpersoner og fundet sikre. De er efterfølgende blevet [testet](#) på voksne patienter med muskelsygdomme. Selv om behandlingen er sikker, resulterede det ikke i en forøgelse af patienternes muskelmasse. Disse var dog kun i behandling i 28 dage, hvilket måske ikke har været længe nok.

Der er efterfølgende foretaget et nyt [forsøg](#) med myostatinantistoffer (PF06252616 fra Pfizer) på raske testpersoner. [Et fase-2-forsøg](#) med test af tre forskellige antistoffer på Duchenne-patienter er under udførelse. Patienterne vil modtage behandling i 96 uger, hvor de modtager antistoffet i de sidste 48 uger eller i alle 96 uger.

Bristol-Meyers-Squibb har udviklet et andet myostatin-antistoflignende præparat kaldet BMS-986089. Adnectin er blevet testet på raske testpersoner og er veltolereret. Man undersøger nu [sikkerheden](#) på gående Duchenne-patienter i USA og Canada. Et verdensomspændende opfølgingsstudie, der skal undersøge effektiviteten, pågår lige nu og der rekrutteres stadig testpersoner. Firmaet Roche har for nylig overtaget udviklingen af dette stof.

Firmaet Acceleron (som nu er overtaget af Shire) har udviklet en opløselig myostatin-receptor (ACE-031), der klarer sig bedre en myostatin-antistofferne i Duchenne-musemodeller, sandsynligvis fordi den, udover at binde sig til myostatin, også kan binde andre faktorer, der reducerer muskelstørrelsen. Denne opløselige receptor er [testet på raske testpersoner](#). Den var veltolereret og førte til forøget muskelmasse i forhold til dosis, med en forøgelse på ca. 1 kg med højeste dosis i to uger. Et [sikkerhedsstudie](#) med en forøget dosis ACE-031 på Duchenne-patienter blev [afbrudt](#) fordi nogle patienter fik uforklarlige blødninger fra næse og gummer. Den mest sandsynlige forklaring er, at den opløselige receptor kunne binde andre signalpeptider ud over myostatin (dvs. at den var mindre specifik end de myostatin-antistoffer, der er beskrevet overfor). Yderligere forsøg på dyremodeller har desværre ikke kunnet understøtte en yderligere udvikling af dette præparat.

### Follistatin gen-levering

**Formål:** At forøge muskelmassen ved at modvirke muskelvæksthæmmeren myostatin.

**Baggrund:** Follistatin er et protein, der hæmmer myostatin. Som beskrevet ovenfor er myostatin et protein, der hæmmer musklernes vækst. Så ved at forøge mængden af follistatin, hæmmes hæmmeren, hvilket gør det muligt for muskelmassen at vokse. Follistatin-genet er blevet leveret til aber og mus ved hjælp af en AAV viral vektor (se afsnittet om genterapi for flere detaljer om dens udfordringer og muligheder). Indsprøjtningerne resulterede i øget muskelmasse og muskelstyrke.

**Klinisk forsøg:** Et klinisk forsøg, hvor AAV virale vektorer med follistatin-genet indsprøjtes i lårmusklen på Becker-patienter [pågår](#) i USA på Nationwide Children's Hospital (Columbus, Ohio). Formålet er at undersøge, om

stoffet er sikkert, og om det kan forbedre muskelmassen og -styrken i lårmusklen. I et opfølgende forsøg bliver stoffet nu også testet på Duchenne-patienter.

### **Andre måder at øge muskelstyrken på**

Tamoxifen er et godkendt præparat til behandling af østrogen-afhængig brystkræft. Undersøgelser foretaget af Urs Ruegg og Olivier Dorchies i Geneve i *mdx*-mus har vist, at behandling med tamoxifen forbedrer muskelstyrke og -kvalitet. På baggrund af disse fund planlægges nu et klinisk forsøg.

### **Alternative metoder til forbedring af muskelkvalitet: HDAC-hæmmere**

Kroppen består af proteiner. De fleste af disse proteiner dannes af vores egne celler, der bruger generne som opskrift for produktionen. Hver celle indeholder en kopi af alle generne og kan derfor i teorien fremstille alle proteiner. Dog vil muskelcellerne kun producere de proteiner, musklerne har brug for, ligesom leverceller kun vil producere proteiner, der skal bruges i leveren. Mennesket har 20.000 gener, men normalt er det kun de gener, der hører til en bestemt vævstype, der er aktive. I laboratoriearbejdet anvende man ofte en celle med markerede gener (ligesom når man markerer sin yndlingsopskrift i en kokebog med en post-it-note), som også markerer de gener, der ikke anvendes.

Fordi proteiner, der dannes i musklerne, er anderledes end de proteiner, der dannes i arvæv, vil de gener, der er markeret som ”brugte” og ”ikke-brugte” skelne mellem disse typer væv. Det betyder, at når muskelvævet bliver fibrotisk, vil den måde, generne er markeret på, også ændre sig, og derved får musklen yderligere tendens til at blive fibrotisk (fordi cellen har sværere ved at finde muskelgenerne, mens de fibrotiske gener er markerede).

#### **Kliniske**

**forsøg:** HDAC-inhibitorer er stoffer, der kan ’nulstille’ dette system og derved fjerne de fibrotiske genes markering og også muskelgenernes ”ikke-brugt”-markør. I *mdx*-musmodeller har behandling med HDAC-inhibitorer forbedret genopbygningen og muskelkvaliteten samt nedbragt dannelsen af fibrose.

Givinostat er en HDAC-inhibitor, som er sikker til brug for børn. Den er nu også testet på personer med DMD i en italiensk [undersøgelse](#) foretaget af Italpharmaco. Resultaterne fra den første lille undersøgelse viste, at behandling i et år blev tolereret i rimelig grad. Analyse af muskelbiopsier antydede, at fibrose, nekrose og fedt var reduceret sammenlignet med biopsier taget før og efter forsøgsstart. Et opfølgende open-label-forsøg pågår, ligesom et internationalt fase 3-forsøg, der skal teste virkningen i gående DMD-patienter, er planlagt til at skulle starte i 4. kvartal af 2016.

### **Rycalls**

**Rationale:** På grund af manglende dystrofin bliver calciumkanalen i muskelfibre

utæt, og det medfører, unormalt store mængder calcium i musklerne. Dette giver muskelskader, oxidativt stress og fibrose. Præparater, der kaldes 'Rycalls' kan normalisere calciumbalancen, fordi de kan korrigere lækagen. I *mdx*-mus har behandling med "Rycalls" haft en gavnlig effekt. Et klinisk forsøg på DMD-patienter er under forberedelse.

## Opregulering af utrophin

**Formål:** At øge mængden af dystrofin-lignende utrophin i musklerne.

**Baggrund:** Utrophin er et protein, der ligner dystrofin meget og danner den samme forbindelse mellem celleskelettet og bindevævet som dystrofin, men hovedsageligt i andre vævstyper end muskelvæv. Under opbygning eller regenerering af musklerne befinder utrophin sig i muskelfibrenes membran. Når produktionen af dystrofin begynder, vil dystrofinet imidlertid erstatte utrophinet. I voksne muskler findes utrophin kun i meget lave mængder og hovedsageligt ved forbindelsen mellem nerve og muskel (neuromuskulær forbindelse). I Duchenne-patienter og dyremodeller findes utrophin dog også i muskelfibermembranen, men hos patienterne er disse mængder for små til at gøre nogen gavn. Studier på mus har vist, at højere mængder utrophin kan kompensere for den manglende dystrofin på funktionsniveau og også forsinke sygdomsudviklingen.

Gener har en volumenkontakt, der reguleres af særlige proteiner, som kan slukke et gen eller sætte det på høj eller lav indstilling i forskellige væv (hvilket resulterer i et henholdsvis højt eller lavt proteinniveau). Utrophins genkontakt er indstillet på et lavt niveau i musklerne. Tusindvis af medicinske præparater bliver lige nu screenet for at finde det, der kan øge utrophin-genets volumen.

Kliniske forsøg: Der er fundet flere typer medicin, der øger ekspressionen af utrophin i dyrkede celler og dyremodeller hos både Summit PLC (John Tinsley og Kay Davies, UK) og BioMarin Pharmaceutical Inc. BioMarin har gennemført et [fase 1-studie](#), hvor BMN-195 blev testet på raske testpersoner ([se pressemeddelelse](#)). Desværre var den mængde BMN-195, der endte i blodet på testpersonerne for lav til at føre til opregulering af utrophin. BioMarin afbrød derfor udviklingen af dette præparat. I mellemtiden har Summit produceret en optimeret udgave af BMN-195 (nu kaldet SMT C1100 eller ezutromid), der skulle kunne forbedre optagelsen af stoffet.

Kliniske forsøg 2: Summit har testet den nye formel på raske testpersoner og konstateret, at optagelsen var høj nok til at opregulere utrophinet. Formlen blev testet på DMD-patienter i tre forskellige doser, og optagelsen resulterede i tilstrækkelige mængder i blodet på 12 patienter. Der er gennemført [et opfølgende studie](#), hvor formelen blev testet sammen med at fedtholdigt måltid. Dette forbedrede optagelsen, så 6/12 Duchenne-patienter havde tilstrækkelige mængder til at øge utrophin-expression med 30-50 % baseret på data fra mus. Et fase-2 studie, der skal vurdere effekten i gående Duchenne-patienter er under udvikling af Summit og vil komme til at foregå i UK og USA.



## Andre måder til at øge utrophin-niveauet

Andre forsøg med at øge utrophin-niveauet er i den prekliniske fase. Biglycan fra Tivorsan håber på at øge både utrophin og nNOS. Laminin-111 fra Prothelia håber at øge utrophin og integrin (et andet protein, der forbinder muskelfibre til bindevæv og derved forbedrer stabiliteten).

## Metoder målrettet den enkelte mutation

Exon skipping og gennemlæsning af ”stop codons” er en type behandling, der virker for bestemte genmutationer. Dette betyder, at den kun virker på den del af patienterne, som har særlige mutationer (se de følgende sider for mere information). For at finde ud af, om en Duchenne-patient er egnet til behandling med exon skipping eller gennemlæsning af ”stop codon”, er det vigtigt, at kende den fulde genetiske diagnose (dvs., at den mutation, der forårsager sygdommen i dystrofinogenet, skal være identificeret).

### Exon skipping

**Formål:** At korrigere den genetiske kode og tillade produktionen af delvist funktionelt dystrofin.

**Baggrund:** Den genetiske kode er splittet ud på såkaldte exoner. Når der skal dannes et protein, laver genet en midlertidig kopi (kaldet RNA). Inden dette RNA kan oversættes til protein, skal exonerne først samles, og de indskudte dele, der ikke indeholder genetisk kode (introns), skal slettes. Denne proces kaldes ”splejsning”.

Hos Duchenne-patienter, er dystrofinets genetiske kode afbrudt, hvilket betyder, at koden bliver ulæselig, og derved afbrydes oversættelsen af genet til protein. Hos Becker-patienter har mutationerne beholdt den genetiske kode, hvilket gør det muligt at danne et funktionsdueligt protein.

Exon skipnings formål er at genoprette den genetiske kode hos Duchenne-patienter, så der kan dannes et delvist funktionelt, Becker-lignende dystrofinprotein i stedet for et ikke-funktionelt Duchenne-protein. Dette kan ske gennem AON'er (antisense oligonucleotider), som er små stykker modificeret RNA, der genkender et mål-exon, binder sig til det og gemmer det fra splejsningsmaskineriet. Dette resulterer i en genoprettelse af den genetiske kode

Se [Annemieke Aartsma-Rus forklare exon skipping i denne film](#).

Exon skipping forklares også i denne video: '[Dance your PhD](#)'.

I dyrkede celler fra patienter og i *mdx*-musemodeller er det med AON-behandling lykkedes at lave exon skipping, hvilket har muliggjort en produktion af Becker-lignende dystrofin. I musemodellerne bevirkede dette en forbedret funktion.

Der findes forskellige typer AON'er (kemiske sammensætninger).

Anvendelsesmuligheder: [For at genoprette den genetiske kode er det nødvendigt at skippe \(springe over\) forskellige exoner i forskellige mutationer og typer af mutationer](#). Da de fleste patienter har en deletion, og fordi disse samler sig i et "hotspot", kan skipping af [nogle exoner have større effekt](#) end hvis man skipper andre exoner. Se et billede af, hvordan exoner danner dystrofingenet [her](#). En noget mere omfattende diskussion af exon skipping og billeder, der viser, hvordan det virker, findes.

Selv om exon skipping kunne anvendes på størstedelen af mutationerne, er der nogle [undtagelser](#).

Udfordring 1: Exon skipping kan ikke testes på raske testpersoner. Hvis man skipper et exon, der gendanner den genetiske kode hos patienter, vil det afbryde den genetiske kode hos raske (og derved potentielt gøre dem til Duchenne-patienter).

Kliniske forsøg: I det [første kliniske forsøg](#) testede man en lokal indsprøjtning med exon 51-AON'er på forsiden af underbenet på fire Duchenne-patienter. (Prosensa (nu BioMarin) og universitetet i Leidien). Dystrofinet blev gendannet lokalt hos alle patienterne.

I et [andet forsøg](#), som fandt sted i London, anvendtes en anden kemisk sammensætning (Muntoni/AVI Biopharma (nu Sarepta)).

Udfordring 2: Over 30 % af menneskekroppen består af muskler, så det er umuligt at indsprøjte stoffet i hver enkelt muskel.

Løsning 2: En følge af sygdommen er, at musklerne bliver beskadiget. Raske muskler optager ikke AON'er fra blodet, men det gør beskadigede muskler. Så på denne måde gør sygdommen faktisk behandling mulig. Intravenøse og subkutane (under huden) indsprøjtninger i musemodeller har vist gode resultater med exon skipping og genetablring af dystrofin.

Kliniske forsøg: Der er udført kliniske forsøg med forskellige doser af 2OMePS (Prosensa Therapeutics/GSK/BioMarin) og [PMO](#) (AVI-Biopharma (nu Sarepta)) AON'er blev testet via indsprøjtning i blodårer eller under huden. Både behandling med [2OMePS](#) og [PMO](#) virker til at kunne genetablere produktionen af dystrofin. Det PMO AON, der er målrettet exon 51 kaldes lige nu Eteplirsen. Da ikke alle patienter i de ovennævnte forsøg responderede lige godt på behandlingen, blev der udført et opfølgende forsøg, hvor man testede to højere [doser](#) i et lille forsøg med 12 patienter. Dystrofinet blev genoprettet i alle patienter efter 24 ugers behandling med Eteplirsen. Patienterne har nu været behandlet i op til 188 uger, og de 10 patienter, som stadig er gående, har i en 6-minutters gangtest kunnet gå længere, end de ville have kunnet, hvis sygdommen havde forløbet naturligt (selv

om man skal være forsigtig med at tolke resultatet fra så lille et forsøg). I USA er man i gang med [et fase 3-forsøg](#) hvor ugentlige intravenøse doser med 30 mg/kg Eteplirsen bliver testet i 96 uger på gående patienter. Det er et såkaldt open label-forsøg, hvor patienter med mutationer, der kan behandles med exon 51 skipping testes, mens patienter med ikke-behandlelige mutationer udgør en kontrolgruppe i forhold til de anvendte funktionstests og sikkerhed/bivirkninger. Derudover har man i USA også indledt open label-forsøg med [unge patienter](#) (under 6 år) og patienter med [begrænset](#) eller [ingen gangfunktion](#). I forsøget med unge patienter har man også en kontrolgruppe med ikke-behandlelige mutationer.

Sarepta har ansøgt den amerikanske lægemiddelstyrelse FDA om hurtig godkendelse af lægemidlet på baggrund af data fra deres langtidsbehandling af 12 patienter. Men i juni 2016 [svarede FDA](#), at de ikke ville beslutte noget, før Sarepta fremlægger specifikke resultater fra et pågående fase 3-forsøg (genetablering af dystrofin i biopsier med en teknik kaldet ”Western blotting”).

Det 2OMePS AON, der er målrettet exon 51 kaldes lige nu Drisapersen eller Kyndrisa. Alle patienter, som deltog i det tidlige forsøg med subkutan indsprøjtning, deltager også i et udvidet open label-forsøg (forsøg uden kontrolgruppe), hvor de får ugentlige behandlinger med Drisapersen. Disse patienter har fået behandling i over 6 år (inklusive afbrydelser). For 8/10 patienter, der stadig kunne gå ved starten på de udvidede forsøg, har gangdistancen på 6 minutter stabiliseret sig, hvor den ville være faldet uden behandling. Resultaterne skal dog tages med forbehold for, at forsøget ikke har omfattet en kontrolgruppe.

GlaxoSmithKline (GSK), som havde Drisapersen fra Prosensa, gennemførte flere forsøg med præparatet. Hos alle, der fik subkutane indsprøjtninger med Drisapersen, blev der observeret flere reaktioner og æggehvide-stoffer i urinen på injektionsstedet end hos de patienter, der fik placebo. Et forsøg, hvor man sammenlignede forskellige [doser og regimer](#) er gennemført på patienter, som var på et relativt tidligt stadie af sygdommen. Forsøget omfattede 54 patienter, som enten fik placebo, ugentlige subkutane indsprøjtninger med Drisapersen eller periodiske indsprøjtninger i 48 uger. De to grupper, som fik behandling, kunne i en 6-minutters gangtest gå ca. 35 meter længere end dem, der fik placebo. Der er gennemført et forsøg med at sammenligne forskellige doser på patienter i den tidlige sygdomsfase (som kan rejse sig fra gulvet på 15 sek.). Deltagerne fik placebo, 3 eller 6 mg/kg Drisapersen i 24 uger. Efter de 24 uger, kunne de patienter, der blev behandlet med 6 mg/kg gå 27 meter længere end dem, som fik placebo eller 3 mg/kg.

[Et fase III placebo-kontrolleret forsøg](#) blev påbegyndt i 2011. Formålet var at vurdere sikkerhed og effektivitet af behandlingen med Drisapersen hos 186 gående patienter. Efter 48 uger blev der i en 6-minutters gangtest ikke observeret nogen markant forskel mellem patienter, der enten havde fået placebo eller Drisapersen. I mellemtiden har GSK returneret licensen til udvikling af Drisapersen til Prosensa,

som er blevet opkøbt af BioMarin.

Prosensa/BioMarin har analyseret de indsamlede data fra forsøgene med systemisk indsprøjtning og de udvidede forsøg. Resultaterne viser tegn på, at sygdommen udvikler sig langsommere blandt yngre, behandlede patienter, men også hos ældre patienter, der fik behandling i 24 måneder. På baggrund af disse data, ansøgte de i 2015 FDA om [Accelerated Approval](#) og om autorisation til at markedsføre produktet hos det europæiske medicinagentur [EMA](#). Derudover har de påbegyndt et udvidede open label-forsøg med Drisapersen i en anden dosis (som blev stoppet efter testresultaterne fra fase III-forsøgene blev rapporteret). FDA [meddelte](#) i januar 2016, at Drisapersen på nuværende tidspunkt ikke er klar til godkendelse.

I maj 2016 meddelte [BioMarin](#), at de trak deres ansøgning hos EMA tilbage. På samme tid, meddelte de, at de ville stoppe den kliniske udvikling af alle exon skipping-præparater og nu vil fokusere på udvikling af den næste generation af AON'er.

- Udfordring 3: AON'er, der kan 'skippe' forskellige exoner anses af myndighederne for at være vanskelige præparater. Dette skyldes, at det er både dyrt og tidskrævende at udvikle AON'er rettet mod forskellige exoner, da hver eneste AON skal gennem alle stadierne af præklinisk og klinisk udvikling.
- Løsning: Forhåbentlig bliver udvikling af AON'er hurtigere med tiden. TREAT-NMD koordinerer en diskussion om dette mellem de godkendende myndigheder, videnskabsfolk, klinikere, medicinalindustrien og patientforeningerne. [Det seneste møde blev afholdt i april 2015](#). Mødet resulterede i en artikel, som kan downloades gratis [her](#) (på engelsk).
- Kliniske forsøg: Sarepta har [indledt et forsøg](#) med PMO'er målrettet [exon 53](#) (i samarbejde med Francesco Muntoni i London). De [planlægger](#) et placebo-kontrolleret fase 3-studie over 96 uger, som har til formål at evaluere AON'er for exon 45 og 53. Nippon Shinyaku (Japan) er i gang med et [klinisk forsøg](#) med PMO'er for exon 53 skipping i Japan. Et placebo-kontrolleret sikkerheds- og doseringsforsøg efterfulgt af en open-label-fase pågår på gående patienter i USA. Nippon Shinyaku tester også AON'er og kemiske [ENA-sammensætninger](#) målrettet exon 45.
- Prosensa/BioMarin har gennemført et [fase I/II-forsøg](#), hvor forskellige doser af 2OMePS AON'er målrettet exon 44 blev testet med intravenøs og subkutan indsprøjtning. Forsøg, der tester 2OMePS AON'er målrettet [exon 45](#) og [exon 53](#) er påbegyndt af Prosensa/BioMarin. Den kliniske udvikling af disse præparater er imidlertid [stoppet](#) og BioMarin vil fokusere på udviklingen af den næste generation af exon skipping-præparater.

## Medicinske præparater til gennemlæsning af ”stop codons”

### Ataluren og gentamicin

**Anvendelse:** Disse typer medicin virker kun på patienter med en "stop codon"-mutation. Sådanne mutationer påvirker ikke den genetiske kode, men indfører et stopsignal i midten af genet samt i slutningen af genet, hvor det tilkendegives, at oversættelsen af proteinet er fuldendt. Dette gælder for ca. 10-15 % af alle Duchenne-patienter. Præparatet kan også potentielt anvendes til patienter med andre sygdomme, hvor der er stop codons i andre gener (fx cystisk fibrose).

**Formål:** At tvinge cellerne til at ignorere det muterede stop codon og producere et helt dystrofinprotein.

**Baggrund:** Alle gener har et startsignal og et stopsignal, så maskineriet, der oversætter generne til proteiner, ved, hvor det skal begynde og stoppe. Nogle gange kan en lille mutation indføre et stopsignal inde i genet (ud over det, der findes i slutningen). Normale stopsignaler er normalt lidt anderledes end de muterede stopsignaler ((en sammenligning kan være et stopsignal i et trafikeret vejkryds (normalt) og et stopsignal på en motorvej (muteret)). Uanset hvad, vil cellerne følge stopsignalet og stoppe oversættelsen af proteinet for tidligt. Der findes medicin, der undertrykker brugen af de muterede stopsignaler uden at påvirke de normale stopsignaler. Det første præparat, der kunne gøre dette på dyrkede celler og Duchenne-musemodeller var gentamicin (et antibiotika i animoglykosid-klassen).

**Kliniske forsøg:** Gentamicin er [blevet testet](#) på Duchenne-patienter, men resultaterne med at genoprette dystrofin har aldrig været overbevisende.

**Udfordring 1:** Ud over dets ringe effekt er gentamicin giftigt, når det anvendes over længere tid (det kan skade ører og nyre).

**Løsning 1:** Ved at screene et stort antal medicinske præparater har man fundet et præparat, der kan tvinge cellerne til at ignorere de muterede stop codons uden giftige bivirkninger. Dette præparat kaldes [PTC124](#) eller [ataluren](#) eller Translarna™ og er udviklet af PTC Therapeutics (USA). Det kan indtages oralt og har resulteret i genoprettelse af dystrofin i dyrkede celler og i *mdx*-musemodellen.

**Kliniske forsøg:** Ataluren viste sig at være sikkert på raske testpersoner. Det [første forsøg](#) på Duchenne-patienter, hvor patienter blev behandlet med forskellige doser Ataluren i 4 uger, [viste](#), at behandlingen var veltolereret, og at dystrofin-mængden var forøget hos behandlede patienter. I et multicenter-studie i USA og Europa har man [testet](#), om behandlingen også øger funktionsevnen.

Desværre havde de patienter, der fik behandlingen, ikke overbevisende forbedret funktionsevne sammenlignet med placebogrupperne i en 6-minutters gangtest, og derfor blev forsøgene sat i [bero](#). Patienter, der har deltaget i disse forsøg i [USA](#) og Europa kan melde sig til [et open-label-forsøg](#).

Efter en detaljeret [analyse af data](#) og optimering af dosis, er der [gennemført](#) et nyt fase 3-forsøg med 220 DMD-patienter i Nord- og Sydamerika, Asien, Australien og Europa. Patienter behandlet med Translarna gik i gennemsnit 15 meter længere i en 6-minutters gangtest sammenlignet med placebogrupperne. I gruppen af patienter (som kunne gå mellem 300 og 400 meter på seks minutter ved begyndelsen af undersøgelsen) kunne patienter behandlet med Translarna gå 47 meter længere end placebogrupperne. De, der havde fået Translarna, præsterede også bedre i andre funktionelle tests. Som i tidligere forsøg, blev Translarna tolereret godt af alle. PTC ansøgte FDA om hurtig godkendelse i januar 2016. FDA sendte et afslag på [ansøgningen](#) til PTC i februar 2016 med besked om, at de nuværende data ikke rakte til, at FDA ville gennemgå ansøgningen. PTC har appelleret denne beslutning til FDA, som efterfølgende har afholdt møde med deres ekspertpanel i september 2017.

Markedsførings- PTC Therapeutics fik tilladelse til at markedsføre Translarna  
tilladelse: (ataluren, tidligere kaldet PTC124) af Europakommissionen i august 2014. Translarna er godkendt til behandling i EMA-lande af gående patienter i alderen fem år og op, hvis DMD skyldes en nonsense-mutation i dystrofingenet.

Den betingede godkendelse, som skal evalueres årligt, blev forlænget i 2015 og igen i november 2016. På dette tidspunkt fik man også de første bekræftende forsøgsresultater. [EMA](#) bad om endnu et bekræftende studie fra PTC i november 2016.

I EU er Translarna på nuværende tidspunkt tilgængeligt i Tyskland, Østrig, Danmark (kræver specifik ansøgning), Norge og Storbritannien, mens Frankrig, Italien og Grækenland har et såkaldt "early access"-program. Uden for Europa er Translarna godkendt til brug i Israel og også i Tyrkiet, Brasilien og Columbia og listen over lande bliver hele tiden længere. Spørgsmål om tilgængelighed af Translarna kan rettes til PTC på ([medinfo@ptcbio.com](mailto:medinfo@ptcbio.com)).