

Entwicklung des *Continuum of Care* für Morbus McArdle (Glykogenose Typ V, GSD V): Ein praktisches Instrument für Ärzte und Patienten

Reason, S.L¹ ., Voermans, N² ., Lucia, A³ ., Vissing, J⁴ ., Quinlivan, R⁵ ., Bhai, S⁶ ., Wakelin, A¹

1 International Association for Muscle Glycogen Storage Disease, California, USA

2 Department of Neurology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Netherlands

3 Center for Research in Sport and Physical Activity, European University of Madrid, Spain

4 Copenhagen Neuromuscular Center, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

5 MRC Centre for Neuromuscular Disease, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London UK

6 Department of Neurology at UT Southwestern Medical Centre

Zusammenfassung

Morbus McArdle ist eine seltene genetische Erkrankung, verursacht durch die Unfähigkeit, Glykogen in den Skelettmuskelfasern abzubauen, was auf einen Mangel an Myophosphorylase zurückzuführen ist. Die Glykolyse ist nur teilweise blockiert, da die Muskelfasern die zirkulierende Glukose aufnehmen und nach der Stoffwechselblockade in Glukose-6-Phosphat umwandeln können. Da die Skelettmuskulatur in den ersten Minuten des Übergangs von Ruhe zu Aktivität und während intensiverer Aktivitäten überwiegend auf anaerobe Energie angewiesen ist, treten bei Betroffenen in dieser Phase Muskelermüdung/-schmerzen, Tachypnoe und Tachykardie auf. Wenn die Warnzeichen nicht beachtet werden, kann es schnell zu einer Muskelkontraktur kommen, die bei starker Ausprägung, zu einer akuten Rhabdomyolyse führen kann. Da es weder eine Heilung noch eine Behandlung gibt, müssen Betroffene konsequent die richtigen Managementtechniken anwenden; dies kann jedoch aufgrund der Nuancen dieser metabolischen Myopathie eine Herausforderung sein: Muskelschmerzen richtig interpretieren, Grenzen verstehen und lernen, wie man sicher trainiert. Die *International Association for Muscle Glycogen Storage Disease* (IamGSD) ist eine von Patienten geleitete internationale Gruppe, die Aktivitäten von Forschern und Medizinern, Selbsthilfegruppen und individuellen Patienten fördert. Zur Unterstützung der Patienten hat die IamGSD mit einem internationalen Team (USA, Dänemark, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich) aus fünf klinischen Experten kooperiert, um Lernbereiche zu identifizieren mit dem Ziel eines optimalen Zustands. Es wurde ein Continuum-of-Care-Modell entwickelt, das fünf zentrale Schritte (Diagnose, Verstehen, Akzeptanz, Lernen und Übung) umfasst, um Bewertungen zu vereinheitlichen und Kliniker bei der Ermittlung des patientenspezifischen Lernbedarfs zu unterstützen. Dieses Modell dient als translationales Instrument zur Optimierung der Versorgung dieser Patientengruppe.

Schlüsselwörter: Morbus McArdle; Continuum of Care (Versorgungs-Kontinuität); Klinischer Behandlungspfad; Patientenorganisation

Einführung

In der Europäischen Union gilt eine Krankheit als selten bei einer Prävalenz unter 1:2000 (1). In den Vereinigten Staaten sind etwa 30 Millionen Menschen von seltenen Krankheiten betroffen (2). Obwohl es mehr als 7000 seltene Krankheiten gibt, von denen 3,5 bis 5,9 % der Weltbevölkerung betroffen sind, ist es nach wie vor schwierig, diese Krankheiten zu diagnostizieren, zu behandeln und selbst zu managen (3), da es an medizinischem Fachwissen und klinischen therapeutischen Forschungsversuchen fehlt. McArdle (Glykogenspeicherkrankheit Typ V, GSDV) bildet hier keine Ausnahme.

GSDV ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch die Unfähigkeit zum Abbau von Glykogen in Skelettmuskelfasern verursacht wird und durch biallelische pathogene Varianten im Gen für die Muskel-Isoform der Glykogenphosphorylase (*Myophosphorylase*) hervorgerufen wird (4). Ein Mangel an diesem Enzym verhindert den Abbau von Muskelglykogen zu Glukose-1-Phosphat, was zu einer Blockade der Glykogenolyse in diesem Gewebe führt. Die Glykolyse ist bei GSDV jedoch nur teilweise blockiert, da die Muskelfasern die zirkulierende Glukose aufnehmen und nach der Stoffwechselblockade in Glukose-6-Phosphat umwandeln können (5). Die GSDV ist die häufigste Muskelglykogenspeicherkrankheit. Die größte Patienten-Gruppe mit GSDV (n=239) entspricht einer Prävalenz von 1:167.000 (6).

Da die Skelettmuskulatur in den ersten Minuten des Übergangs von Ruhe zu Aktivität und während intensiverer Aktivitäten überwiegend auf anaerobe Energie angewiesen ist, treten bei Personen mit GSDV während dieser Aktivitäten Muskelermüdung und -schmerzen, Tachypnoe und Tachykardie auf. Wenn diese Warnzeichen nicht beachtet werden, kann es schnell zu einer Muskelkontraktur

kommen, die, wenn sie stark ausgeprägt ist, zu einer akuten Rhabdomyolyse führen kann. Fast einzigartig für GSDV ist ein Phänomen, das als "second wind" bezeichnet wird und typischerweise etwa 6 bis 10 Minuten nach einer körperlichen Aktivität auftritt. Es wurde ursprünglich von Pearson et al. (1961) beschrieben und bezeichnet eine deutliche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, so dass eine Aktivität, die zuvor Ermüdungserscheinungen verursachte, leichter toleriert werden kann. Der „second wind“ ist gekennzeichnet durch einen drastischen Rückgang der Herzfrequenz (so dass die vorherige Tachykardie deutlich abgeschwächt wird), durch eine verbesserte Fähigkeit des arbeitenden Muskels, Sauerstoff und Substrate aus dem arteriellen Blut zu extrahieren, durch einen deutlichen Rückgang der empfundenen Anstrengung und häufig durch eine Abnahme der Ventilation und der Atemarbeit (7). Es ist seit langem bekannt, dass diese verbesserte Toleranz gegenüber körperlicher Aktivität mit einer Veränderung des Muskelstoffwechsels zusammenhängt (d.h., dass nach einigen Minuten mehr zirkulierende Glukose und freie Fettsäuren zur Verfügung stehen, die von den Muskelfasern verbraucht werden können, als zu Beginn der Anstrengung) (8).

Nicht anders als bei anderen seltenen Krankheiten ist der alltägliche Umgang mit GSDV differenziert. Da es sich bei der GSDV um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung handelt, haben die Patienten in der Regel kein betroffenes Familienmitglied, das ihnen positive Bewältigungsstrategien vorleben kann (9). Darüber hinaus haben Nogales-Gadea et al. (2016) und Reason et al. (2018) dargelegt, dass Menschen mit GSDV ohne Zugang zu wirksamer klinischer Unterstützung keine angemessenen Fähigkeiten zur Bewältigung des Alltags erlernen und körperliche Aktivität weiterhin als Auslöser für das Wiederauftreten von Symptomen und nicht als sichere und wirksame Behandlungsoption betrachten (10,11). Dies wiederum beeinträchtigt den klinischen Verlauf der Erkrankung und die allgemeine Gesundheit, was sich sowohl auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) als auch auf die Lebensqualität (QoL) auswirkt. Um Menschen mit

GSDV und die sie betreuenden Ärzte besser unterstützen zu können, hat die Patientenorganisation (PAO), die International Association for Muscle Glycogen Storage Disease (IamGSD), eine Arbeitsgruppe aus medizinischen Experten und Patientenvertretern gegründet, um zentrale Lernbereiche zu identifizieren, durch die die Lebensqualität der Betroffenen optimiert werden kann. Im folgenden wird ein Continuum of Care - Modell vorgestellt (Abbildung A), das Bewertungen vereinheitlicht und die Mediziner bei der Ermittlung des patientenspezifischen Lernbedarfs unterstützt.

Haupttext

Es gibt weder Heilung noch medizinische Behandlung für GSDV, aber es gibt eine klare Evidenzbasis für die Bedeutung regelmäßiger, leichter körperlicher Aktivitäten. Mehrere Studien (6,12,13,14) haben die Vorteile regelmäßiger leichter aerober Übungen zur Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness (CRF) eindrucksvoll belegt, allgemein als maximale Sauerstoffaufnahme gemessen und als zuverlässiger Gesundheitsindikator bei GSDV anerkannt (15,16). Eine verbesserte kardiale Fitness bei Patienten mit GSDV führt praktisch zu einer Verringerung der Muskelschmerzen bei Belastung, zu weniger negativen Zwischenfällen und zu einer verbesserten Beherrschung der Aktivitäten des täglichen Lebens (17). Es gibt zwar keine Heilung oder medizinische Behandlung für GSDV, aber körperliches Training kann als Medizin für GSDV angesehen werden. Aber wie lernt ein Patient mit Belastungsintoleranz, nicht nur sicher aktiv zu sein, sondern auch Erfolg zu spüren?

Angesichts der geringen Prävalenz von McArdle-Betroffenen ist das internationale Wissen und Fachwissen begrenzt. Daher schlägt die Europäische Kommission die Verwendung von Europäischen Referenznetzwerken und „Klinischen Behandlungspfaden“ vor (18). Lawal et al. (2016) heben vier Kriterien für „Clinical Pathways“ hervor: (1) die Intervention war ein strukturierter multidisziplinärer

Versorgungsplan; (2) die Intervention diene der Umsetzung von Leitlinien oder Evidenz in lokale Strukturen; (3) die Intervention beschrieb die Schritte in einem Behandlungs- oder Versorgungsverlauf in einem Plan, Pfad, Algorithmus, einer Leitlinie, einem Protokoll oder einem anderen "Inventar von Maßnahmen"; und (4) die Intervention zielte auf die Standardisierung der Versorgung für eine bestimmte Population ab (19). Klinische Behandlungspfade sind komplexe Leitlinien, die die Versorgung einer genau definierten Gruppe von Patienten organisieren. Sie können auf System-, Dienstleistungs- oder individueller Versorgungsebene erstellt werden und haben einen unterschiedlichen Granularitätsgrad (20). Während es für die Entwicklung von Leitlinien für die klinische Praxis (CPGs) international vereinbarte bewährte Verfahren gibt, existiert für Clinical Pathways keine allgemein anerkannte Methodik (20). Aufgrund der Heterogenität der Gesundheitssysteme ist es schwierig, einen internationalen Konsens über die Gestaltung von Klinischen Behandlungspfaden zu erzielen; es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass Klinische Pfade gemeinsam mit den Patientenpartnern gestaltet werden und auf evidenzbasierten Leitlinien beruhen sollten (20).

Abbildung B wurde von Ward et al. übernommen und fasst die Methodik des Entwicklungsprozesses des *Continuum of Care* zusammen (20). Es wurde ein internationales Team (USA, Dänemark, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich) gebildet, das aus fünf klinischen Experten und zwei Patientenvertretern von IamGSD bestand. Nach Durchsicht der kürzlich veröffentlichten Leitlinien für GSDV und VII (8) wurde diskutiert, was für die Erreichung eines optimalen Zustands erforderlich ist. Wie bereits erwähnt, müssen Menschen mit GSDV, für die es weder eine Heilung noch eine Behandlung gibt, konsequent die richtigen Managementtechniken anwenden; dies kann jedoch aufgrund der einer GSDV innewohnenden Nuancen - Interpretation von Muskelschmerzen, Verständnis von Grenzen und Erlernen sicherer Übungen - eine Herausforderung darstellen. Um diese Herausforderung zu bewältigen, hat die Arbeitsgruppe fünf zentrale Schritte festgelegt: [1] Diagnose [2] Verstehen; [3] Akzeptanz; [4] Lernen und [5] Übung.

Das Continuum of Care (Abb. A) wurde einem ähnlichen Instrument nachempfunden, das von der IamGSD seit 2015 als Schulungshilfe in Workshops und Wanderkursen verwendet wird, um Betroffenen beim Erlernen des Alltagsmanagements zu unterstützen (Anhang 1). Jede Stufe der Pyramide baut auf der nächsten auf. Eine korrekte und idealerweise rechtzeitige *Diagnose* bildet das Fundament. Danach ist es unerlässlich, dass Personen mit GSDV ein grundlegendes *Verständnis* für diese Erkrankung haben, um zu verstehen, warum bestimmte Managementstrategien wirksam sind. Dieser Schritt ist besonders wichtig, da er die Grundlage für alle weiteren Schritte bildet. Durch unsere peer-to-peer Netzwerke stellt die IamGSD oft fest, dass die Betroffenen nicht richtig verstehen, was GSDV ist, und daher nicht nachvollziehen können, warum regelmäßige körperliche Aktivität von Vorteil ist. Die *Akzeptanz* ist der nächste Schritt, der oft übersehen wird. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass die Betroffenen ihre Diagnose akzeptieren, damit sie Muskelverletzungen vermeiden und ihren psychosozialen Status verbessern können. Da das Selbstmanagement eine wichtige Komponente bei der Bewältigung der Krankheit ist, müssen Menschen mit GSDV die richtigen Techniken *erlernen*; dazu gehört auch, Warnsignale zu erkennen. Der vorletzte Schritt ist die Aufnahme regelmäßiger *sportlicher Betätigung* in den Alltag, wobei sowohl aerobes als auch muskelkräftigendes (oder "Widerstands-") Training erforderlich ist. Das letzte Ziel ist das Erreichen eines *optimalen Zustands*. Dies sollte für jeden Einzelnen individuell gestaltet werden, wobei verschiedene Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, Bedürfnisse und andere persönliche Faktoren berücksichtigt werden sollten.

Aus einer Vielzahl von Gründen können sich Personen mit GSDV zwischen Lernen, Training und einem optimalen Zustand hin und her bewegen. Zur Veranschaulichung: [1] ein Arzt kann eine betroffene Person vorfinden, die ihre Diagnose akzeptiert, aber GSDV nicht vollständig versteht und daher Schwierigkeiten hat, bestimmte Behandlungsempfehlungen (wie z. B. regelmäßiges Training) zu

übernehmen; [2] bei einer betroffenen Person kann eine andere Erkrankung diagnostiziert werden (oder sie erleidet eine Nicht-McArdle-Verletzung) und kann eine Zeit lang nicht trainieren - die Entwicklung eines erweiterten Trainingsplans kann erforderlich sein; [3] eine Person mit GSDV kann GSDV verstehen und akzeptieren und regelmäßig trainieren, hat aber oft Muskelschmerzen, da sie keine angemessenen Techniken für das tägliche Management gelernt hat.

Angesichts der Tiefe und Breite der Informationen, die in den Leitlinien für GDSV und VII enthalten sind (Diagnose, Management, medizinische Notfälle, Chirurgie, Geburtshilfe und Ressourcen), dient das *Continuum of Care* als ergänzende Ressource zu diesem wegweisenden Manuskript (8).

Diagnose

Der Diagnose einer seltenen Erkrankung geht oft eine langwierige diagnostische Reise voraus, die mit emotionalem und physischem Gepäck belastet ist (21). Mangel an Information, Koordination oder Spezialisten mit klinischer Erfahrung sind nur einige der Faktoren, die Menschen mit GSDV und ihre Familien belasten - oft schon Jahre vor der Diagnose. Für viele ist die Diagnose ein Wendepunkt, trotz der Unsicherheit, die mit der Diagnose einer seltenen Krankheit einhergeht.

Die Grundlage für eine wirksame Behandlung ist eine rechtzeitige und korrekte *Diagnose*. Eine frühzeitige Diagnose erfolgt idealerweise in der frühen Kindheit, um eine wirksame Behandlung zu ermöglichen. Dies ist jedoch selten der Fall, da das Durchschnittsalter bei der Diagnose von GSDV 33 Jahre beträgt, obwohl die Symptome im Durchschnittsalter von 3 Jahren auftreten (22). Ein weiteres allgegenwärtiges Problem ist die Fehldiagnose, die bei 90 % der Patienten auftritt (22). Fehldiagnosen spielen eine wichtige Rolle bei der verzögerten Diagnose und letztlich für die Chance zu einer angemessenen Beratung (22). Neben den patientenspezifischen Auswirkungen einer verzögerten Diagnose müssen auch die Auswirkungen auf die Gesundheitsökonomie berücksichtigt werden. Falsche und verzögerte Diagnosen beeinträchtigen die Fähigkeit von Menschen mit GSDV, zu

lernen und Managementtechniken zu entwickeln, was insgesamt zu einer Zunahme von Krankenhauseinweisungen und unangemessenen Behandlungsplänen führen kann.

Mit erhöhter Sensibilisierung für Glykogenspeicherkrankheiten durch Patientenorganisationen sowie der Online-Verbreitung klinischer Befunde und dem verbesserten Zugang zur Molekularanalyse verbessert sich die Diagnose von GSDV stetig (22). Der Goldstandard für die Diagnose ist der Gentest (8), der nicht nur eine korrekte Diagnose gewährleistet, sondern auch bei der Patientenrekrutierung für die laufende klinische Forschung hilfreich ist. Sobald eine korrekte Diagnose gestellt ist, können Menschen mit GSDV die nächsten Schritte zum Verständnis unternehmen.

Verstehen

Viele Ärzte sind fälschlicherweise davon überzeugt, dass metabolische Myopathien sich nur beim Sport beeinträchtigend auswirken. Aus diesem Grund ist die IamGSD bestrebt, Kliniker und andere Gesundheitsdienstleister über die GSDV aufzuklären, damit sie ihre Patienten angemessen unterstützen können. Auch für Menschen mit GSDV ist es von entscheidender Bedeutung, dass sie ihre Erkrankung richtig verstehen - was jedoch nicht immer der Fall ist. IamGSD unterstützt über ihre Website und ihre sozialen Medienkanäle mehr als 2500 Personen mit GSDV und hat festgestellt, dass Betroffene McArdle häufig als progressive Muskeldystrophie bezeichnen. Fehlinterpretationen oder mangelndes Verständnis schränken die Fähigkeit zum Lernen im Vorfeld ein. Verständlicherweise besteht die angeborene Reaktion auf Belastungsintoleranz bei GSDV häufig darin, die körperliche Aktivität zu reduzieren oder einzuschränken, was jedoch den klinischen Verlauf dieser Krankheit weiter verschlechtert. Wenn man den Betroffenen erklärt, *wie sich die GSDV auf den Muskelstoffwechsel auswirkt,*

werden sie eher verstehen, warum regelmäßiges moderates aerobes Training und die richtigen Techniken ihre Symptome verbessern können.

Es ist wichtig, dass die Betroffenen ein grundlegendes Verständnis von GSDV erlangen, um zu lernen, wie sie GSDV effektiv handhaben können. In Tabelle 1 sind die Bereiche aufgeführt, die für die Entwicklung des Verständnisses und für das spätere Lernen erforderlich sind.

Akzeptanz

Krankheitsakzeptanz bedeutet, sich mit einer Krankheit zu arrangieren, was die Anpassung an die neue Situation, d. h. das Leben mit der Krankheit, ermöglicht (23). Bei der GSDV ist die Akzeptanz zwingend, da die Bewältigung des Alltags Selbstbewusstsein, Motivation und Konsequenz erfordert. Die Betroffenen müssen lernen, ihre Einschränkungen zu akzeptieren, während sie gleichzeitig ihre kardiorespiratorische Fitness und Muskelkraft weiter ausbauen/erhalten. Wie bereits erwähnt, verbessert eine frühzeitige Diagnose (vorzugsweise im Alter von unter 10 Jahren) die Möglichkeiten für Akzeptanz und kontinuierliches Lernen.

Für Kliniker geht die Patientenaufklärung über die Vermittlung von Informationen und Anleitungen hinaus. Es müssen auch die Bedürfnisse, Ängste, die Lernfähigkeit, Stützen und Hindernisse/Einschränkungen (körperliche/geistige Fähigkeiten und Gesundheitskompetenz) des Patienten berücksichtigt werden. Multidisziplinäre Unterstützung, einschließlich Psychologie/Sozialarbeit, kann viel dazu beitragen, dass die Betroffenen ihre GSDV-Diagnose akzeptieren. Darüber hinaus gibt es in mehreren Ländern (z. B. im Vereinigten Königreich, in den USA, in Frankreich, Deutschland, Spanien und den Niederlanden) Patientenorganisationen, die Peer-to-Peer-Unterstützung und patientennahe Ressourcen anbieten.

Lernen

Sobald Verständnis und Akzeptanz erreicht sind, sind Menschen mit GSDV in der Lage, *zu lernen*. Bei der GSDV ist dies ein entscheidender Schritt angesichts der dringenden Notwendigkeit eines wirksamen Selbstmanagements. Ähnlich wie beim Selbstmanagement chronischer Krankheiten sind die Vorteile - verbesserte Gesundheitsergebnisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie eine geringere Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und niedrigere Kosten - nicht zu unterschätzen (24). Bevor Menschen mit GSDV formell Sport treiben können, müssen sie lernen, mit ihrem chronischen Ungleichgewicht der Muskelenergie umzugehen. Dazu gehört, dass sie lernen: wie man den „second wind“ erreicht, um alle körperlichen Aktivitäten, einschließlich der Verrichtungen des täglichen Lebens, sicher ausführen zu können; die zwischenzeitlichen Warnsignale von Muskelererschöpfung und Myalgie frühzeitig erkennt, um Muskelschmerzen/-schäden zu verringern und angemessen darauf zu reagieren; zwischen einem verzögert auftretenden Muskelkater (der bei praktisch allen Menschen nach anstrengender körperlicher Betätigung auftritt, insbesondere bei exzentrischen Muskelkontraktionen, z. B. Beinbeugen, Sprünge oder Bergablaufen) und GSDV-Schmerzen zu unterscheiden; verschiedene Techniken anzuwenden, wie sie in den patientenorientierten Ressourcen der IamGSD beschrieben sind (25); und zu erkennen, wann bei unerwünschten Vorfällen wie akuter Rhabdomyolyse, akutem Nierenversagen und Kompartmentsyndrom ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden muss (8).

Zur Erleichterung eines angemessenen Lernprozesses wird eine regelmäßige (jährliche) Nachsorge empfohlen, idealerweise in einem Expertenzentrum (Centre of Expertise, CoE), wobei bei Bedarf häufigere Termine angesetzt werden können (8). Auch wenn die flächendeckende Einführung von Expertenzentren möglicherweise nicht realistisch ist, können Konzepte, die eine Koordinierung, Zusam-

menarbeit und wechselseitige Kommunikation zwischen bestehenden Expertenzentren und anderen Gesundheitsdienstleistern ermöglichen, eine sinnvolle Alternative darstellen (11). Eine regelmäßige Nachsorge hilft Menschen mit GSDV nicht nur dabei, Selbst-Management zu lernen, sondern bietet Ärzten auch die Möglichkeit, eine umfassendere Bewertung vorzunehmen, um andere Erkrankungen zu überwachen, die bei GSDV im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger auftreten können - Hyperurikämie [44 %], Gicht [25 %], Schilddrüsenfehlfunktion [15 %], fortschreitende Muskelschwäche [41 %] und Netzhautdystrophie [36 %] (26). Ein Mangel an körperlicher Aktivität kann die Betroffenen prädisponieren, andere Komorbiditäten zu entwickeln, von denen bekannt ist, dass sie mit einer sitzenden Lebensweise einhergehen, einschließlich Fettleibigkeit, Hypercholesterinämie und Herzerkrankungen.

Übung

Regelmäßiges leichtes aerobes *Training* ist eine seit langem bestehende Empfehlung für Personen mit GSDV (14,13,27,10,6), obwohl einigen Betroffenen immer noch fälschlicherweise geraten wird, Sport zu vermeiden. In der Vergangenheit wurde dieser Patientenkohorte geraten, Widerstandstraining (Krafttraining) und andere Formen körperlicher Aktivität, die isometrische oder exzentrische Kontraktionen beinhalten, zu vermeiden, da diese Arten von Aktivitäten das Risiko von unerwünschten Vorfällen erhöhen können. Seit dem ersten Fallbericht, in dem ein sicheres Protokoll für Widerstandstraining bei GSDV beschrieben wurde (28), gab es mehrere Veröffentlichungen, in denen die Vorteile hervorgehoben wurden (5,29,30).

Santalla et al. (2016) berichten über Erkenntnisse aus dem spanischen GSDV-Register und stellten fest, dass die individuellen körperlichen Aktivitätsgewohnheiten die individuelle Variabilität bei der Manifestation des Phänotyps erklären (6). Aktive Patienten zeigten nur bei anstrengender körperlicher Betätigung

eine Intoleranz und zeigten keine Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten. Regelmäßige körperliche Betätigung führt zu vorteilhaften biologischen Anpassungen wie einer erhöhten oxidativen Phosphorylierungskapazität sowie einer verbesserten Muskelmasse und -kraft.

Um die Toleranz gegenüber körperlicher Aktivität bei Menschen mit GSDV zu verbessern, ist ein individuelles, professionell überwachtes Trainingsprogramm erforderlich. Die kürzlich veröffentlichten Leitlinien für GSDV & VII enthalten Richtlinien für körperliches Training (Aerobic und Krafttraining), die denjenigen helfen sollen, die mit dem Training beginnen (8).

Optimaler Zustand

Ein *optimaler Zustand* ist kein universeller Maßstab, sondern vielmehr ein individuelles Niveau, das von jeder einzelnen Person mit GSDV und dem sie betreuenden Arzt definiert wird. Dabei müssen Alter, Komorbiditäten, Nicht-GSDV-Verletzungen, persönliche Ziele und Lebensstil berücksichtigt werden. Ein optimaler Zustand kann für einige die Fähigkeit bedeuten, alltägliche Verrichtungen schmerzfrei ausführen zu können, während er für andere das Erreichen eines höheren Niveaus an aerober und muskulärer Kondition bedeuten kann, um Sport treiben zu können. Um herauszufinden, was einen individuellen optimalen Zustand darstellt, sollten die Ärzte einen offenen und kontinuierlichen Dialog mit ihren Patienten führen. Sobald eine Person mit GSDV einen optimalen Zustand erreicht hat, wird eine regelmäßige Nachuntersuchung empfohlen, um die vorangegangenen Schritte je nach Bedarf neu zu bewerten.

Schlussfolgerung

Das Rezept zur Erreichung eines *optimalen Zustands* erfordert alle oben genannten Zutaten (Schritte) und sollte nicht als Ziel, sondern vielmehr als Lebensstil betrachtet werden, der Selbstbestimmung und Konsequenz erfordert. Dementsprechend erfordert die Betreuung eines Patienten mit GSDV sowohl Aufmerksamkeit für die kleinsten Details als auch ein umfassendes Verständnis der GSDV. Da es für Kliniker, insbesondere für jene, die nur einen einzigen Patienten mit GSDV betreuen, nicht zumutbar ist, dieses Maß an Verständnis zu erlangen, dient das *Kontinuum of Care* als Übersetzungsinstrument, um die Versorgung zu optimieren und den Weg von der Diagnose zum optimalen Zustand zu erhellen. Darüber hinaus kann dieses Modell auch für andere muskuläre GSD angepasst werden, bei denen Belastungsintoleranz das Hauptsymptom ist.

Abbildung A: McArdle-Krankheit - Kontinuitätsmodell der Versorgung

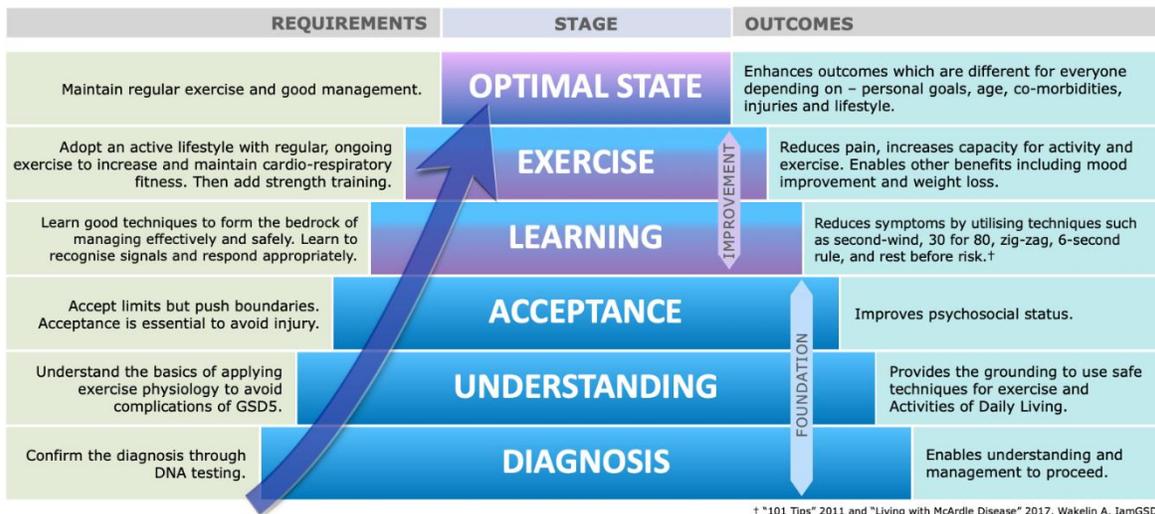
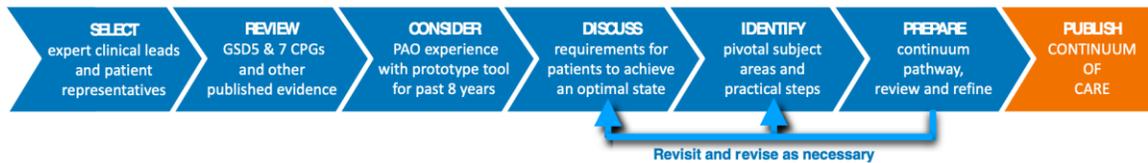


Abbildung B: Entwicklungsprozess des GSDV-Kontinuums der Versorgung



Angepasst von Ward et al, 2022 (20)

Tabelle 1: Verständnis der GSDV: Grundlegende Informationen, die für das v Lernen im Vorfeld erforderlich sind

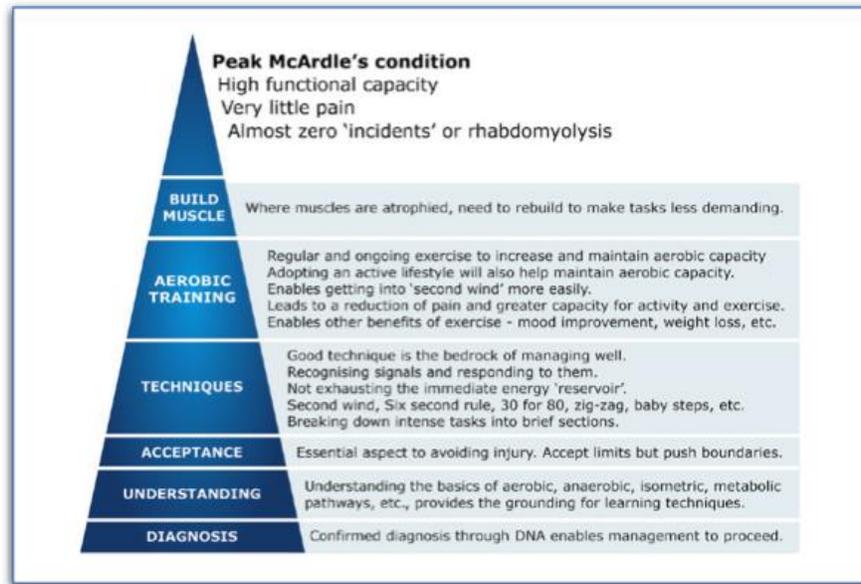
Areas for Development of Understanding	Medical Professionals ⁸	Patient & Family ²⁴
What is GSDV	Metabolic Myopathy. Autosomal Recessive. Deficient in myophosphorylase, thereby blocking glycogenolysis.	Muscle disorder that affects skeletal muscle. Inherit one mutation from each parent. Missing an enzyme that converts glycogen to glucose.
Clinical overview	Premature physical activity intolerance resulting in myalgia, tachycardia, tachypnea upon exertion. Affects both exercise abilities and ADLs. Elevated basal serum creatine kinase (CK); Mean CK 2643 IU/L. Second wind phenomenon.	Activity-induced muscle fatigue, weakness, pain at the beginning of activity. Increased heart rate and breathing at the beginning of activity. Improved activity tolerance after 8-10 min of starting and
Clinical variability	Heterogeneity in clinical manifestation despite no genotype-phenotype correlation. Regular exercise improves CRF and decreases disease burden.	Patients experience varying degrees of symptoms regardless of mutations. Being aerobically fit lessens symptoms.
Epidemiology	1/139,543 (Spain) - diagnosed. 1/100,000 (US) - projected.	Very rare condition.
Management	Goal is to improve CRF through supervised aerobic and strength training.	Regular (annual) follow-up with Doctor. Regular supervised exercise. Utilise second-wind. Learn physical activity limits.
Medical emergencies	Acute rhabdomyolysis. Acute renal failure. Compartment syndrome.	Recognize warning signals and emergency management thereof.
General medical care	Establish basal CK. ALT & AST may be elevated due to skeletal muscle damage. Established and emerging concomitant conditions - gout, retinopathy. Potential drug-disease interactions. Implications for surgery.	Inform GP and other specialists about GSDV.

Appendix 1

Peak Performance Pyramid

A precursor to the Continuum of Care model

This precursor of the Continuum of Care model was originally developed in 2015, and has undergone only minor amendments since that time. It has been used to support individuals with McArdle's, particularly those who are newly diagnosed who need help with day-to-day management and learning how to exercise safely.



More specifically, it has been used to assist in peer-to-peer support, talking to groups in conference workshops, and in supporting individuals attending residential walking courses in several countries.

The title of this figure "Peak Performance Pyramid" was intended to denote progress from diagnosis through to peak McArdle's condition. However, through iterative feedback it was found that it could be intimidating - despite an explanation that the degree of progress through the layers was a personal choice and varied according to extraneous factors such as age and co-morbidities.

Authors of this Appendix

Wakelin A, Reason SL.

International Association for Muscle Glycogen Storage Disease

April 2023

Referenzen

1. Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Olry, A. *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* **28**, 165–173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
2. Yang, G., Cintina, I., Pariser, A. *et al.* The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet J Rare Dis* **17**, 163 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02299-5>
3. Bogart, K., Hemmesch, A., Barnes, E. *et al.* Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* **17**, 196 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02343-4>
4. Santalla, A., Nogales-Gadea, G., Encinar, A.B. *et al.* Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update. *BMC Genomics* **18** (Suppl 8), 819 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4188-2>
5. Llaveró, F., Arrazola Sastre, A., Luque Montoro, M., Gálvez, P., Lacerda, H. M., Parada, L. A., & Zugaza, J. L. (2019). McArdle disease: new insights into its underlying molecular mechanisms. *International journal of molecular sciences*, *20*(23), 5919.
6. Santalla, A., Nogales-Gadea, G., Ørtenblad, N. *et al.* McArdle Disease: A Unique Study Model in Sports Medicine. *Sports Med* **44**, 1531–1544 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0223-5>
7. PEARSON CM, RIMER DG, MOMMAERTS WF. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase. *Am J Med.* 1961 Apr;30:502-17. doi: 10.1016/0002-9343(61)90075-4. PMID: 13733779.
8. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, Quinlivan R, Reason S; International Association for Muscle Glycogen Storage Disease study group. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord.* 2021 Dec;31(12):1296-1310. doi: 10.1016/j.nmd.2021.10.006. Epub 2021 Oct 28. Erratum in: *Neuromuscul Disord.* 2022 Feb 6;; PMID: 34848128.
9. Andreu AL, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol.* 2007 Jul;26(1):53-7. PMID: 17915571; PMCID: PMC2949323.
10. Nogales-Gadea G, Santalla A, Ballester-Lopez A, Arenas J, Martín MA, Godfrey R, Pinós T, Pintos-Morell G, Coll-Cantí J, Lucia A. Exercise and Preexercise Nutrition as Treatment for McArdle Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 Apr;48(4):673-9. doi: 10.1249/MSS.0000000000000812. PMID: 26559449.

11. Reason SL, Cadzow R, Jegier BJ, Wakelin A (2018) Centre of Expertise: Comprehensive Care for Patients with McArdle Disease. *J Rare Disord Diagn Ther.* 4:4. doi: 10.21767/2380-7245.100174
12. Porcelli, S., Marzorati, M., Morandi, L., and Grassi, B. (2016). Home-based aerobic exercise training improves skeletal muscle oxidative metabolism in patients with metabolic myopathies. *J. Appl. Physiol.* 121, 699–708. doi: 10.1152/jappphysiol.00885.2015
13. Mate-Munoz, J. L., Moran, M., Perez, M., Chamorro-Vina, C., Gomez-Gallego, F., Santiago, C., et al. (2007). Favorable responses to acute and chronic exercise in McArdle patients. *Clin. J. Sport Med.* 17, 297–303. doi: 10.1097/jsm.0b013e3180f6168c
14. Haller, R. G., Wyrick, P., Taivassalo, T., and Vissing, J. (2006). Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle’s disease. *Ann. Neurol.* 59, 922–928. doi: 10.1002/ana.20881
15. Harber MP, Konopka AR, Douglass MD, Minchev K, Kaminsky LA, Trappe TA, Trappe S. Aerobic exercise training improves whole muscle and single myofiber size and function in older women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Nov;297(5):R1452-9. doi: 10.1152/ajpregu.00354.2009. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19692660; PMCID: PMC3774188.
16. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002 Mar 14;346(11):793-801. doi: 10.1056/NEJMoa011858. PMID: 11893790.
17. Salazar-Martínez E, Santalla A, Valenzuela PL, Nogales-Gadea G, Pinós T, Morán M, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Lucia A. The Second Wind in McArdle Patients: Fitness Matters. *Front Physiol.* 2021 Oct 15;12:744632. doi: 10.3389/fphys.2021.744632. PMID: 34721068; PMCID: PMC8555491.
18. Talarico, R., Cannizzo, S., Lorenzoni, V. *et al.* RarERN Path: a methodology towards the optimisation of patients’ care pathways in rare and complex diseases developed within the European Reference Networks. *Orphanet J Rare Dis* **15**, 347 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01631-1>
19. Lawal AK, Rotter T, Kinsman L, Machotta A, Ronellenfitsch U, Scott SD, Goodridge D, Plishka C, Groot G. What is a clinical pathway? Refinement of an operational definition to identify clinical pathway studies for a Cochrane systematic review. *BMC Med.* 2016 Feb 23;14:35. doi: 10.1186/s12916-016-0580-z. PMID: 26904977; PMCID: PMC4765053.
20. Ward, A.J., Murphy, D., Marron, R. *et al.* Designing rare disease care pathways in the Republic of Ireland: a co-operative model. *Orphanet J Rare Dis* **17**, 162 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02309-6>

21. Geng, L., Sum-Ping, O., & Geng, Y. J. (2019). Phases of the diagnostic journey: A Framework. *International Archives of Internal Medicine*, **3**, 1–3. <https://doi.org/10.23937/2643-4466/1710013>
22. Scalco RS, Morrow JM, Booth S, Chatfield S, Godfrey R, Quinlivan R. Misdiagnosis is an important factor for diagnostic delay in McArdle disease. *Neuromuscul Disord* 2017;27:852–5. doi:10.1016/j.nmd.2017.04.013.
23. Piotrkowska R, Terech-Skóra S, Mędrzycka-Dąbrowska W, Jarzynkowski P, Król M. Factors determining acceptance of disease and its impact on satisfaction with life of patients with peripheral artery disease. *Nurs Open*. 2021 May;8(3):1417-1423. doi: 10.1002/nop2.758. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33452863; PMCID: PMC8046144.
24. Liu S, Li J, Wan D, Li R, Qu Z, Hu Y, Liu J, Effectiveness of eHealth Self-management Interventions in Patients With Heart Failure: Systematic Review and Meta-analysis *J Med Internet Res* 2022;24(9):e38697 doi: 10.2196/38697
25. International Association for Muscle Glycogen Storage Disease (n.d.). *Publications*. Retrieved April 3, 2023, from iamgsd.org <https://www.iamgsd.org/about-publications>
26. Pizzamiglio, C, Mahroo, OA, Khan, KN, Patasin, M, Quinlivan, R. Phenotype and genotype of 197 British patients with McArdle disease: An observational single-centre study. *J Inherit Metab Dis*. 2021; 44(6): 1409- 1418. doi:[10.1002/jimd.12438](https://doi.org/10.1002/jimd.12438)
27. Lucia, A., Nogales-Gadea, G., Pérez, M. *et al.* McArdle disease: what do neurologists need to know?. *Nat Rev Neurol* **4**, 568–577 (2008). <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0913>
28. García-Benítez S., Fleck S. J., Naclerio F., Martín M. A., Lucia A. Resistance (Weight Lifting) Training in an Adolescent With McArdle Disease. *Journal of Child Neurology*. 2013;**28**(6):805–808. doi: 10.1177/0883073812451328.
29. Pietrusz A, Scalco RS, Quinlivan R. Resistance Exercise Training in McArdle Disease: Myth or Reality? *Case Rep Neurol Med*. 2018 Sep 30;2018:9658251. doi: 10.1155/2018/9658251. PMID: 30363996; PMCID: PMC6186374.
30. Santalla A, Valenzuela PL, Rodríguez-Lopez C, Rodríguez-Gómez I, Nogales-Gadea G, Pinós T, Arenas J, Martín MA, Santos-Lozano A, Morán M, Fiuza-Luces C, Ara I, Lucia A. Long-Term Exercise Intervention in Patients with McArdle Disease: Clinical and Aerobic Fitness Benefits. *Med Sci Sports Exerc*. 2022 Aug 1;54(8):1231-1241. doi: 10.1249/MSS.0000000000002915. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35320153