

## Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

### Nachlese des Symposiums PTC Therapeutics Austria GmbH – ÖGKI 2018

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine genetisch bedingte, neuromuskuläre Erkrankung mit progredientem Muskelschwund. Sie zählt zu den schwersten Erkrankungen und ist neben der proximalen spinalen Muskelatrophie (SMA) eine der häufigsten muskulären Krankheiten im Kindesalter. Die Inzidenz ist 1:3300 (Knaben pro Jahr, in Österreich 13). Die Prävalenz ist 1,9-10,9: 100.000 (Österreich: 240). Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbganges sind fast nur Knaben betroffen. Weibliche Trägerinnen zeigen in 10 Prozent Symptome. Die Erkrankung wurde 1868 vom Neurologen Guillaume-Benjamin Duchenne beschrieben. Im Jahr 1986 stellten Dr. Louis M. Kunkel und sein Team an der Harvard Medical School in Boston, Massachusetts (US), ein bestimmtes Gen auf dem X-Chromosom fest, das bei einer Mutation zu DMD führt. Im darauffolgenden Jahr entdeckte er das dazugehörige Protein, das Dystrophin, das für die strukturelle Stabilität der Skelett-, Zwerchfell- und Herzmuskulatur eine Rolle spielt. Eine Mutation im Gen bewirkt einen Mangel oder ein Fehlen an Dystrophin und verursacht den fortschreitenden Untergang von Muskelfasern, welche durch Fett- und Bindegewebe ersetzt werden [1].



Prim. Univ.-Prof. Dr. Günther BERNERT  
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde  
SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit  
Gottfried von Preyrschem Kinderspital  
Präsident der Österreichischen Muskelforschung

„Wir können die Krankheit bis heute nicht heilen, aber wir können die Lebensqualität entscheidend verbessern. Es hat sich gezeigt, je früher mit der Therapie begonnen wird, desto eher profitieren die Patienten.“

#### Symptome

Die Duchenne-Muskeldystrophie manifestiert sich im 2. bis 5. Lebensjahr mit einer Schwäche der Becken- und Oberschenkelmuskulatur und ist charakterisiert durch Watschelgang, überstreckte Ellenbogen und Kniegelenke, häufigeres Hinfallen, Schwierigkeiten beim Treppensteigen und Aufstehen. Das Gowers-Zeichen ist positiv und bezeichnet die typische Art, wie sich Patienten aus der Bauchlage mit Hilfe ihrer Arme am eigenen Körper entlang in den Stand aufrichten. Benannt ist dieses Symptom übrigens nach

dem britischen Neurologen William Richard Gowers, der es 1890 beschrieb. In Folge der Erkrankung kommt es zum Verlust der Gehfähigkeit, Fehlstellungen und Skoliose. Charakteristisch für DMD sind die sogenannten „Gnomenwaden“, eine Pseudohypertrophie, also eine Vergrößerung durch Ablagerung des interstitiellen Bindegewebes. Mit Verlust der Gehfähigkeit gehen die Schwächung der Atemmuskulatur und eine Kardiomyopathie einher. Die kognitiven Fähigkeiten sind ebenso betroffen, so zeigen 20–50% der Patienten eine mentale Retardierung, etwa ein Drittel entwickelt ADS, die Hälfte davon ADHS. Depressive Symptomaten werden ebenfalls festgestellt.

#### Frühe Zeichen der DMD erkennen ist wichtig

„Meist werden Patienten erst im Alter von 3–5 Jahren, oder auch erst zwischen 4 und 6 Jahren, vorstellig, weil sie eine Bewegungsstörung aufweisen oder insgesamt langsamer sind,“ führt OÄ Dr. Manuela Baumgartner, Leiterin der Neuropädiatrischen Ambulanz, Pädiatrische Neurologie Kinder- und Jugendheilkunde des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern, aus. Doch es gibt bereits, wenn auch unspezifisch, frühe Zeichen, die auf eine DMD hinweisen können. „Ärztinnen und Ärzte sollten eine DMD-Erkrankung in Betracht ziehen, wenn Buben verspätet laufen lernen, eine eingeschränkte Muskelfunktion aufweisen, öfter hinfallen und das sogenannte

Gowers-Zeichen zeigen, das leider manchmal übersehen wird“ [2]. Auch der Kreatinkinase-Wert (CK-Wert) ist bereits beim Neonaten deutlich erhöht. „Es gibt keinen Duchenne-Patienten, der irgendwann einen normalen CK hat“, macht Baumgartner aufmerksam. Transaminasen, Aldolase und LDH sind ebenfalls erhöht. Der CK-Wert ist normal. Biopsien werden laut Baumgartner nur mehr bei fehlendem genetischem Nachweis durchgeführt. Eine genaue und rasche Diagnose der DMD, da sind sich die Experten einig, ermöglicht einen frühzeitigen Therapiebeginn, um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen. „Leider vergehen zwischen den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung ungefähr eineinhalb Jahre, eine Zeit, die verloren ist, denn ein einmal zerstörter Muskel kann nicht mehr repariert werden und auch die Therapien greifen dann viel weniger“, so Baumgartner [3,4,5,6]. „Ich in der Praxis nicht viel Zeit habe, gibt es drei Dinge: Laufen lassen, also Tempo machen, Aufstehen vom Boden, Stiegen steigen und den CK-Wert bestimmen lassen“, rät Baumgartner. Als Maß für die Gehfähigkeit hat sich die Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) etabliert, also wie weit ein Patient in 6 Minuten gehen kann [7].

#### Standards of Care

Kortikosteroide, nicht invasive Beatmung und rechtzeitige Interventionen bei progredienter Skoliose wie Weichteiloperationen und Wirbelsäulenstabilisierung sind etablierte Therapieformen [8]. Die Patienten werden in spezialisierten Muskelzentren mit interdisziplinären Teams betreut. „Das sind alles Dinge, die wenig spektakulär sind, aber erstaunliche Effekte erzielen, wenn sie rechtzeitig begonnen werden“, führt Prim. Univ. Prof. Dr. Günther Bernert, Vorstand der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des Sozialmedizinisches Zentrums Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, KAV Wien und Präsident der Österreichischen Muskelforschung, in seinem Vortrag aus.



**OÄ Dr. Manuela BAUMGARTNER**  
 Leiterin der Neuropädiatrischen Ambulanz P...  
 atrische Neurologie  
 Kinder- und Jugendheilkunde  
 Ordensklinikum Barmherzige Schwestern Lnz

„Leider vergehen zwischen den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung ungefähr einhalb Jahre, eine Zeit, die verloren ist, denn ein einmal zerstörter Muskel kann nicht mehr repariert werden und auch die Therapien greifen dann viel weniger. Wenn ich nicht viel Zeit hab in der Praxis dann gibt es drei Dinge: Laufen lassen, also Tempo machen, Aufstehen vom Boden und Stiegen steigen.“

### Genetik

Das DMD-Gen umfasst 79 Exons und ist das größte bekannte menschliche Gen. Bei etwa einem Drittel der Patienten liegt eine sogenannte de novo Mutation vor. Das bedeutet, dass die Mutation in einem Teil der Keimzellen der Mutter neu entstanden ist [9]. Bisher konnten über 1000 verschiedene Mutationen des Dystrophiegens auf X-Chromosom (Locus Xp21.2) nachgewiesen werden [10]. In 65% der Fälle handelt es sich um eine Deletion in ca. 5% um eine Duplikation und in ca. [ ] um eine Punktmutation. 10–15% der [ ] weisen eine Nonsense-Mutation auf, die zu einem Stopp der Ablesung des Gens führt. Mit einer genetischen Untersuchung kann für jeden Patienten genau festgestellt werden, welche Art von Mutation vorliegt.

### Gentherapie gibt neue Hoffnungen

Das [ ] Medikament Translarna® (Ataluren) versucht auf RNA-Ebene den Lesefehler, das Stop-Codon, das durch die Nonsense-Mutation ausgelöst wird, zu überbrücken. Damit kann wieder ein funktionelles Dystrophin hergestellt werden. Beginnt die Therapie bei diesen Patienten rechtzeitig, noch bevor die Gehfähigkeit verlorengegangen ist, so scheinen die Studien [11] darauf hinzuweisen, dass diese Therapie einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung darstellt. Dazu Günther Bernert: „Es hat sich, wie auch bei anderen Therapien, gezeigt, je frü-

her mit der Therapie begonnen wird, desto eher profitieren die Patienten.“

### Lebenserwartung gestiegen

In den 1960er-Jahren erreichten nur etwa 22% der Patienten das 20. Lebensjahr. In den 1980er-Jahren waren das immerhin schon 60%. „Alleine die Einführung der nichtinvasiven Beatmung in den 1988er-Jahren bedeutete ein Plus an 10 Lebensjahren und mehr“, führt OA Dr. Rudolf Schwarz, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz, aus. Heute sehen wir eine immer größere Gruppe an Patienten, die 30 bis 40 Jahre alt werden.“

### Neue Herausforderungen

Die Transition, der geplante Übergang von Kindern oder jungen Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen, war der Schlüsselpunkt in den Vorträgen des Symposiums. „Der Schritt vom kinderärztlichen Einzelbetreuer, der die Patienten und auch die Familie ganzheitlich betreut, hin zu einem multi-professionellem Team ist nicht immer ganz einfach“, erläutert Rudolf Schwarz. Patienten benötigen eine Reihe an Fachexperten: Einen Neurologen, der die Grunderkrankung kennt, einen Internisten der sich um kardiologische, nephrologische, gastroenterologische Probleme kümmert, den Lungenfacharzt, den Orthopäden, Physio- und Ergotherapeuten. Jeder einzelne werde bei längerem Überleben dieser Patienten mit Komplikationen konfrontiert sein, wie z.B. kardialen Beteiligungssymptomen, die sich nur langsam und dezent ankündigen oder bei Weichteileingriffen oder Wirbelsäulenoperationen. „Des Weiteren gibt es inzwischen etwa 20 verschiedene Beatmungsgeräte und genauso viele Beatmungsmasken, die genau an den Patienten abgestimmt werden sollten“, so Schwarz. „Es wird unsere Aufgabe sein, die Erwachsenenmedizin für die besondere Problematik der Muskelerkrankten zu sensibilisieren und nicht zuletzt auf die Aus- und Weiterbildung der Erwachsenenmediziner zu drängen.“ Gelingen könnte diese Transition, wenn neben der Übergabe der Krankengeschichte, Befunde, bisherige und geplanten Therapien/OPs in einem Transitionsprotokoll auch auf die Wünsche und Bedürfnisse der Patienten und deren Eltern eingegangen wird. Diese Wünsche seien z.B. drei bis fünf gemeinsame Visiten, um die Nachbetreuer und die Ambulanzen kennenzulernen, sowie die gemeinsame Planung der nächsten Schritte.

„Oft haben die dann erwachsenen Patienten nicht mehr nur einen Kontrolltermin, sondern müssen mehrere Termine einplanen, da nicht alles in einer Ambulanz verfügbar ist“, macht Schwarz das Publikum auf die sehr vielfältige Problematik aufmerksam. Die Liste wird bei genauer Betrachtung noch länger: Wundpflege, Stomapflege, Dekubitus, der Platzbedarf eines elektrischen Rollstuhls in der Ambulanz oder im Wartezimmer, oder auch Unterschriften, die der Patient ab Volljährigkeit selbst tätigen muss und nicht mehr die Eltern, sollten bedacht werden, falls der Patient dazu gar nicht in der Lage ist. Ebenso sei völlig ungeklärt, wie die Wohnsituation der Patienten organisiert werden könne. „Die Politik ist gefordert, denn Restplätze in Altersheimen sind wirklich nicht die Lösung“, so Schwarz. Eine Hilfe zur Selbsthilfe stellen sicher auch Patientenorganisationen dar, aber auch auf Patientenregister solle nicht vergessen werde, die oft die Teilnahme an klinischen Studien ermöglichen. Eine Kampagne sei zum Schluss noch erwähnt: „Hinterher statt voll dabei“ stellt die DMD-Früherkennung in den Mittelpunkt und gibt Eltern wertvolle Informationen zur Krankheit [12]. „Die heute schon höheren Überlebenschancen werden weiter steigen“, ist Schwarz überzeugt. Mit diesem Selbstbewusstsein würden Patienten heute auch auftreten. „Sie verstecken sich nicht mehr, wollen wahrgenommen werden und ein Leben führen wie gleichaltrige gesunde Menschen auch.“



**OA Dr. Rudolf SCHWARZ**  
 Kinder- und Jugendheilkunde  
 Kepler Universitätsklinikum Linz

„Die heute schon höheren Überlebenschancen werden noch steigen, wenn wir noch weitere kausale Therapien bekommen. Heutige Patienten verstecken sich nicht mehr, sie wollen wahrgenommen werden und sie wollen ein Leben führen so wie gleichaltrige gesunde Menschen auch. Es wird unsere Aufgabe sein, die Erwachsenenmedizin für die besondere Problematik der Muskelerkrankten zu sensibilisieren und nicht zuletzt auch auf die Aus- und Weiterbildung der Erwachsenenmediziner zu drängen.“

- [1] Pichiecchio A, et al. *Eur Radiol*. 2002 Nov;12(11):2704-9. Epub 2002 May 8
- [2] McDonald CM et al. *Muscle Nerve* 2013;48:357-68
- [3] Bushby K et al. *Lancet Neurol*. 2010;77-93. 2
- [4] Bushby K et al. *Muscle Nerve*. 2014;50:477-87; 3
- [5] McDonald CM et al. *Muscle Nerve* 2013;48:357-68
- [6] Mazzone ES et al. *PLoS One* 2013;8:e52512; 2. Humbertclaude V et al. *Eur J Paed Neurol* 2012;149-60
- [7] Bushby et *The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy*, al *Lancet Neurology*, 2010, 9, 77-93 & 177-189
- [8] Aartsma-Rus A, et al. *The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy*. *J Med Genet*. 2016 Mar;53(3):145-51. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387
- [9] Bladen CL, et al. *Hum Mutat*. 2015;36(4):395-402. doi: 10.1002/humu.22758. -Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/DMD>
- [10] Bushby K, Connor E. *Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings*. *Clin Investig (Lond)*. 2011;1(9):1217-1235.
- [11] <https://www.hinterherstattvolltdabe>