

# Diagnostik und Therapie der Muskeldystrophie Duchenne

**Die Muskeldystrophie Duchenne ist eine schwere, progrediente Erkrankung, die im Spontanverlauf bei betroffenen Knaben ab dem Kleinkindesalter zu einer proximal betonten Muskelschwäche, ab dem 8. bis zum 12. Lebensjahr zur Rollstuhlabhängigkeit und durch respiratorische Insuffizienz und Kardiomyopathie zu einer verminderten Lebenserwartung um das 15. bis das 20. Lebensjahr führt. Im vorliegenden Artikel werden das diagnostische Vorgehen und aktuelle und sich in klinischer Testung befindende therapeutische Massnahmen beschrieben.**



Eveline Perret-Hoigné

von Eveline Perret-Hoigné und Maja Steinlin\*

## Pathophysiologischer Hintergrund

Die Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) wird X-chromosomal vererbt und ist mit 1:3500 bis 6000 betroffenen Knaben die häufigste Muskeldystrophie. Ein Drittel der Mutationen sind Neumutationen (1). Mutationen im Dystrophin-Gen führen zu einer ungenügenden Bildung des Strukturproteins Dystrophin mit konsekutiv verminderter Membranstabilität, Muskelzelluntergang und bindegewebigem Umbau von Skelett-, Herz- und Zwerchfellmuskulatur. Das DMD-Gen auf Chromosom Xp21.2 ist eines der grössten Gene unseres Genoms. 65 Prozent der Mutationen sind Deletionen, die zu vorzeitigen Stopcodons mit Abbruch der Translation oder zu einer Verschiebung des Leserasters («Frameshift») führen, was die Dystrophinproduktion vermindert. Seltener kommen Duplikationen und Punktmutationen vor (1). Die Expression von Dystrophin im Gehirn erklärt die leichten kognitiven Beeinträchtigungen. Bei der milderer Erkrankungsvariante Becker-MD ist die Dystrophinproduktion partiell gestört (1).

## Klinik

Knaben mit DMD zeigen früh eine verzögerte motorische Entwicklung, freies Gehen vor dem 18. Lebensmonat ist selten. Ab dem Kleinkindesalter (2–3-jährig) manifestiert sich eine progrediente, proximal betonte Muskelschwäche. Die Knaben fallen durch ein watschelndes Gangbild, vermehrtes Stolpern und Stürze, das Gowers-Zeichen (bezeichnet die typische Art, wie sich Patienten mit einer Rumpfmuskelschwäche aus der

Bauchlage in den Stand aufrichten), gelegentlichen Zehenspitzenengang und Schwierigkeiten beim Treppensteigen auf. Sie können meist nicht rennen oder hüpfen und entwickeln früh eine Pseudohypertrophie der Waden und eine lumbale Hyperlordose. Oft besteht auch eine verzögerte allgemeine oder kognitive Entwicklung. Die Diagnose wird häufig erst im Vorschulalter, das heisst im Alter von 4 bis 5 Jahren gestellt (2–4). Zuerst werden trotz progredienter Schwäche noch motorische Fortschritte erzielt, später tritt eine Plateauphase mit Stagnation auf, bevor es zu progredientem Verlust von Kraft und motorischen Fähigkeiten kommt. Im natürlichen Verlauf werden die Knaben um das 10. Lebensjahr rollstuhlpflichtig. Später kommt es zu einer zunehmenden Schwäche von Rumpf und Armen mit Entwicklung einer Skoliose sowie zu der die Lebenserwartung limitierenden kardialen und pulmonalen Mitbeteiligung (1, 5).

## Diagnose

Bei Knaben mit einer verzögerten motorischen Entwicklung und/oder einer rumpfbetonten Schwäche sollte unabhängig von der Familienanamnese immer eine DMD in Betracht gezogen werden. Auch bei Knaben mit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung sollte immer eine DMD ausgeschlossen werden, da kognitive Einschränkungen bei DMD häufig sind. Ebenso kann hinter unklaren Transaminasenerhöhungen eine neuromuskuläre Erkrankung stecken (Herstellung der ASAT auch in Muskelzellen) (3).

Bereits bei geringem klinischem Verdacht ist die Bestimmung des Muskelenzyms Kreatinkinase indiziert. Dieses ist bei Muskeldystrophie Duchenne immer erhöht, meist um das 10- bis 20-Fache (Abbildung 2). Als nächster Schritt wird eine molekulargenetische Untersuchung empfohlen. Meist wird eine MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) durchgeführt,

\*Prof. Dr. med. Maja Steinlin, Leiterin der Neuropädiatrie, Entwicklung, Rehabilitation, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern

mit der die Mehrheit der Mutationen (Deletionen und Duplikationen) erkannt werden. Bei negativer MLPA muss eine zeitaufwändige Sequenzierung des Dystrophin-Gens durchgeführt werden, womit auch kleinere Punktmutationen erkannt werden. Eine Muskelbiopsie wird zur rascheren Diagnosesicherung und zur Klärung von Differenzialdiagnosen angeboten. Histologisch zeigt sich ein klassisches dystrophisches Bild, immunhistochemisch ein Mangel an Dystrophin. Trotz histologischer Diagnosestellung ist eine genetische Bestätigung heute Pflicht (betreffend Familienplanung, Abklärung Trägerschaft der Mutter usw.), um die heute verfügbaren mutationsspezifischen therapeutischen Optionen anbieten zu können (1, 5, 6).

**Therapie**

Durch supportive Massnahmen werden Lebensqualität und Lebenserwartung signifikant verbessert. Um 1960 betrug die mittlere Lebenserwartung 14 Jahre – heute werden Patienten durchschnittlich 24½ Jahre alt (5). Eine regelmässige multidisziplinäre Betreuung durch Neuropädiater beziehungsweise Neurologen, Hausarzt, Physiotherapeuten, Orthopädietechniker, Pneumologen, Kardiologen, Orthopäden, Ernährungsberatung, Ergotherapeuten und Sozialarbeiter ist von eminenter Bedeutung, ebenso eine gute psychosoziale und psychologische Unterstützung (5, 6).

**Glukokortikoide** sind die einzige, zurzeit erhältliche Substanz, für die in randomisiert kontrollierten Studien ein allgemeines Hinauszögern von Kraft- und Funktionsverlust bei DMD nachgewiesen wurde (7–9). Die Gehfähigkeit kann um 2 bis 5 Jahre verlängert werden, zusätzlich besteht ein positiver Effekt auf das Auftreten einer Skoliose, auf die respiratorische Funktion und die Kardiomyopathie. Somit sollte bei allen Patienten eine Steroidtherapie in Betracht gezogen und auch nach Verlust der Gehfähigkeit fortgeführt werden. Idealerweise wird die Steroidtherapie unmittelbar beim Auftreten der Plateauphase begonnen. Eine frühzeitige Komplettierung des Impfstatus (insbesondere Varizellen) ist somit sehr wichtig (5, 7). Derzeit wird Prednison 0,75 mg/kg/Tag oder bei vorbestehender Tendenz zu Übergewicht oder Verhaltensauffälligkeiten Deflazacort 0,9 mg/kg/Tag eingesetzt (7–9). Sowohl kontinuierliche wie alternative Schemata (z.B. 10 Tage On, 11 Tage Off) sind in Gebrauch. Momentan läuft eine Studie zum Wirksamkeitsvergleich von kontinuierlichem und alternativem Prednison und Deflazacort (10). Die Nebenwirkungen müssen sorgfältig überwacht und die Therapie allenfalls angepasst werden (5, 9).

**Physiotherapie:** Zur Vorbeugung von zusätzlichen Funktionseinschränkungen durch Kontrakturen ist eine frühzeitige Dehnung durch physiotherapeutische Übungen, Hilfsmittel wie Nachtlagerungsschienen und Stehbrett notwendig. Tägliche Dehnungsübungen zu Hause sind essenziell. Regelmässige körperliche Bewegung ist wichtig, jedoch sollten exzentrische Muskelkontraktionen und zu relevanten Muskelschmerzen führende körperliche Aktivitäten gemieden werden. Auch nach Verlust der Gehfähigkeit wirkt sich regelmässiges Stehen positiv auf Skoliose-Entwicklung, Atmung, Kreislauf und Knochendichte aus (6).

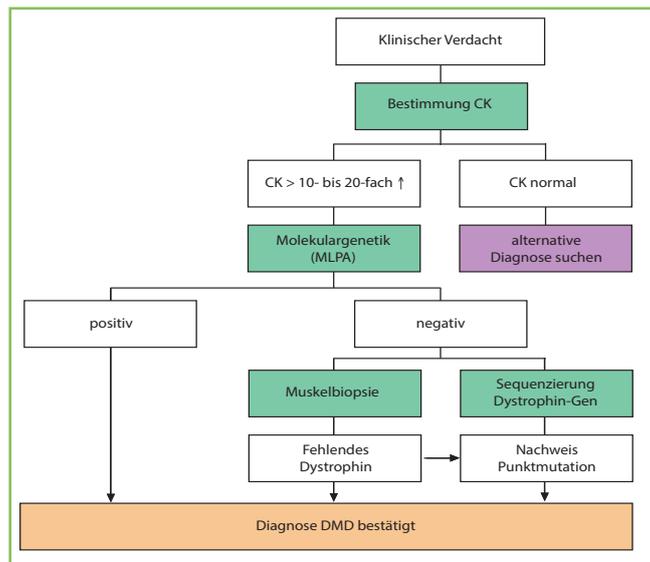


Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen (adaptiert nach Busby et al. [6])

**Skoliose:** Die Mehrheit der Patienten entwickelt nach Verlust der Gehfähigkeit eine Skoliose. Regelmässige Kontrollen zur Erfassung einer raschen Progredienz sind wichtig, damit zeitgerecht eine operative Stabilisierung der Wirbelsäule diskutiert werden kann. Deren Ziel ist es, die Sitzfähigkeit zu erhalten und Komplikationen durch Schmerzen, verminderte Atmung und Kompression von Herz oder Darm zu vermeiden. Im Verlauf ist die Operationsfähigkeit aufgrund der pulmonalen und kardialen Insuffizienz oft limitiert (6).

**Kardiologisches Management:** Zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr entwickeln die meisten Patienten eine dilatative Kardiomyopathie, die relevant zur Morbidität bei DMD beiträgt und heute meist die Lebenserwartung limitiert. Da eine frühzeitige Herzinsuffizienztherapie mittels ACE-Hemmern den Verlauf nachweislich positiv beeinflusst, sind regelmässige echokardiografische Verlaufskontrollen und ein frühzeitiger Therapiebeginn wichtig (6).

**Pneumologisches Management:** Respiratorische Komplikationen treten erst nach Verlust der Gehfähigkeit auf. Durch eine progrediente Schwäche der Atemmuskulatur kommt es zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit ineffektivem Hustenstoss, gehäuften respiratorischen Infekten, nächtlicher Hypoventilation und schliesslich zu einer respiratorischen Insuffizienz auch im Wachzustand. Symptome einer nächtlichen Hypoventilation wie morgendliche Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen und depressive Stimmungslage sind aufgrund des schleichenden Auftretens der Ateminsuffizienz oft schwierig zu erkennen. Regelmässige Kontrollen mittels Lungenfunktionsprüfung, bei forcierter Vitalkapazität FVC < 30 Prozent oder Symptomen einer nächtlichen Hypoventilation auch mittels nächtlicher Pulsoxymetriemessung beziehungsweise Polysomnografie, sind wichtig, da Atemtherapie und nicht invasive nächtliche Heimbeatmung die Lebensqualität und Lebenserwartung signifikant verbessern (6).

**Kasten:**

**Fallbeispiel: «Wenn die Kraft schwindet ...»**

Das Jahr 2009 wird den Eltern immer in Erinnerung bleiben. Bis anhin machte die Tatsache, dass Simon erst mit 22 Monaten gehen lernte, keine Sorgen. Auch der kleinere Bruder Lukas war motorisch langsam. Nun fiel aber beim 4-jährigen Simon ein eigenartiges Gangbild auf – die Eltern suchten Rat beim Kinderarzt.

Dieser stellte bei Simon ein watschelndes Gangbild, eine leichte Pseudohypertrophie der Waden, ein positives Gowers-Zeichen und eine Hyperlordose fest. Die Kreatinkinase lag bei 38 000 U/l. Die Verdachtsdiagnose einer DMD wurde genetisch durch Nachweis einer Nonsense-Mutation mit vorzeitigem Stopcodon in Exon 58 des DMD-Gens bestätigt. Den Eltern war sofort klar, dass auch der jüngere Sohn betroffen sein musste.

Die Diagnose DMD bei beiden Söhnen konfrontierte die junge Familie mit zahlreichen Herausforderungen, Unsicherheiten und Belastungen. Die vermutete Trägerschaft der Mutter wurde genetisch bestätigt, die kardiologische Untersuchung war glücklicherweise unauffällig. Es folgten Beratungen betreffend Familienplanung auch der erweiterten Familie. Die Erleichterung war gross, als zwei Jahre später die gesunde Anna geboren wurde.

Seit der Diagnosestellung bestimmen Therapien und ärztliche Kontrollen für die beiden Brüder den Tagesablauf der Familie: regelmässige Physiotherapie, tägliche Dehnungsübungen zu Hause, heilpädagogische Therapie aufgrund von kognitiven Teilleistungsdefiziten und Verhaltensauffälligkeiten. Später folgen täglich 60 Fahrminuten in eine Schule für Körperbehinderte. Nach Optimierung des Impfschutzes wurde bei Simon rasch eine Steroidtherapie begonnen: Er lernte hüpfen, rennen, und seine Ausdauer verbesserte sich. Bei Lukas wurde die Steroidtherapie mit 3 Jahren begonnen, als sich in der motorischen Entwicklung ein Plateau abzeichnete. Die Therapie wird bis jetzt ohne relevante Nebenwirkungen toleriert. Mit der Steroidtherapie kann Lukas zurzeit mit 7 Jahren noch 2 bis 3 Stunden gehen. Der ältere Bruder Simon zeigt seit dem 8. Lebensjahr zunehmende Einbussen: Er kann kaum mehr vom Boden aufstehen, stürzt häufiger, seine Gehstrecke verkürzt sich zusehends. Im Alter von 10 Jahren ist Treppensteigen kaum mehr möglich, sodass das Daheim vorausschauend rollstuhlgerecht umgebaut wird.

Die Familie setzt grosse Hoffnung in die Forschung. Simon nimmt zurzeit an einer Phase-3-Studie für Ataluren teil. Dafür reist die Familie regelmässig ins Studienzentrum in Lausanne. Der jüngere Lukas wird regelmässig nach Basel begleitet, um an einer Studie zur Carnitinsupplementation teilzunehmen.

**Osteoporoseprophylaxe:** Immobilität, fehlende Belastung und Steroidtherapie führen zu einer Abnahme der Knochendichte, weswegen eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation wichtig ist (6).

**Ernährung:** Viele Patienten kämpfen gegen Unter- (erschwerter Nahrungsaufnahme durch Dysphagie, respiratorische Insuffizienz) oder Übergewicht (Bewegungsmangel, Steroidtherapie), sodass eine Ernährungsberatung und gegebenenfalls im Verlauf eine Gastrostomieanlage notwendig werden (6).

**Neue Hoffnungen – neue medikamentöse Therapien**

Derzeit befinden sich verschiedene Substanzen – vor allem im Sinne genetisch gesteuerter Therapieansätze – in Erforschung.

**Ataluren:** Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung von Ataluren. Dies ist eine 3-mal täglich oral einzunehmende Substanz, die durch Überlesen des

vorzeitigen Stopcodons ein «readthrough» der mRNA mit Bildung von Dystrophin ermöglicht und die DMD in die mildere MD Becker verwandelt. Ataluren ist bei 10 bis 15 Prozent der Patienten wirksam, die eine Nonsense-Mutation aufweisen. In der Phase-2b-Studie zeigte sich nach 48 Wochen eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um 31,3 m im Vergleich zu Placebo mit deutlicherem Unterschied bei stärker betroffenen Patienten ( $\Delta$  68 m bei Patienten mit Baseline-Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest von weniger als 350 m). Aufgrund dieser Resultate wurde Ataluren 2014 durch die europäische Arzneimittelbehörde provisorisch zugelassen (11, 12). Die Phase-3-Studie zur definitiven Zulassung ist am Laufen. Resultate werden Ende 2015 erwartet. Die Zulassung in der Schweiz ist noch ausstehend.

**Antisense-Oligonukleotide:** Eine weitere Therapieoption sind Antisense-Oligonukleotide. Sie ermöglichen ein Exonskipping, wodurch der Leserahmen bei Frameshift-Mutationen wiederhergestellt und ein partiell funktionstüchtiges Protein Dystrophin hergestellt wird, was ebenfalls die mildere Erkrankungsvariante MD Becker imitiert. Antisense-Oligonukleotide für Exone 51, 45 und 53 werden zurzeit in Phase-1-, -2- und -3-Studien geprüft (10, 13). Erste Studien zur Stammzelltransplantation befinden sich in Phase 1 (13).

**Benzoquinon Idebenone:** Kürzlich wurde in einer randomisierten, plazebokontrollierten Phase-3-Studie gezeigt, dass das Benzoquinon Idebenone (Antioxidans und Inhibitor der Lipidperoxidation) bei 10- bis 18-jährigen DMD-Patienten ohne Steroidtherapie die Progredienz der respiratorischen Verschlechterung signifikant verlangsamt (14).

Für die betroffenen Familien bedeuten diese Entwicklungen grosse Hoffnungen. Umso wichtiger ist eine frühzeitige Diagnosestellung, die den Patienten eine optimale Betreuung und Therapie auch mit neuen Substanzen, möglichst noch vor Auftreten relevanter Funktionseinschränkungen, ermöglicht. ●

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. med. Eveline Perret-Hoigné  
Oberärztin Neuropädiatrie  
Entwicklung und Rehabilitation  
Universitätsklinik für Kinderheilkunde  
Inselspital Bern  
E-Mail: Eveline.PerretHoigne@insel.ch*

**Kasten:**

**Links zur Muskeldystrophie**

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)  
[www.treat-nmd.eu](http://www.treat-nmd.eu)  
[www.muskelgesellschaft.ch](http://www.muskelgesellschaft.ch)

Literatur:

1. Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies. Lancet. 2013 Mar 9; 381(9869): 845–60.
2. Wong SH, McClaren BJ et al: A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy. Eur J Hum Genet. 2015 Jan 28.
3. van Ruiten HJ, Straub V et al: Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. Arch Dis Child. 2014 Dec; 99(12): 1074–7.
4. Mirski KT, Crawford TO: Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis. J Pediatr. 2014 Nov; 165(5): 1008–10.
5. Bushby K, Finkel R et al: DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010 Feb; 9(2): 177–89.
6. Bushby K, Finkel R et al: DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010 Jan; 9(1): 77–93.
7. Manzur AY, Kuntzer T et al: Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD003725.
8. Biggar WD, Harris VA et al: Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. Neuromuscul Disord 2006; 16: 249–55.
9. Hoffman EP, Reeves E et al: Novel approaches to corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. PhysMed Rehabil Clin N Am. 2012 Nov; 23(4): 821–8.
10. www.clinicaltrials.gov
11. Bushby K et al: PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. Muscle Nerve. 2014 Oct; 50(4): 477–87.
12. Haas M et al: European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. Neuromuscul Disord. 2015 Jan; 25(1): 5–13.
13. Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophy: new challenges and review of the current clinical trials. Curr Opin Pediatr. 2013 Dec; 25(6): 701–7.
14. Buyse GM, Voit T, Schara U et al : DELOS Study Group. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2015 Apr 20. pii: S0140-6736(15)60025–3.

**Merksätze:**

- Die X-chromosomal vererbte Muskeldystrophie Duchenne ist in der Schweiz die häufigste Muskelerkrankung bei Kindern. Ein Drittel der Mutationen sind Neumutationen.
- Die Mehrheit der Mutationen sind Deletionen, die zu defekter Dystrophinsynthese führen.
- Eine verzögerte motorische Entwicklung und eine proximal betonte Muskelschwäche ab dem Kleinkindesalter sind klassisch. Oft zeigt sich aber auch eine globale Entwicklungsverzögerung.
- Im Spontanverlauf treten ein Verlust der Gehfähigkeit um das 10. bis 12. Lebensjahr, eine Skoliose, Ateminsuffizienz und eine Herzinsuffizienz durch Kardiomyopathie auf.
- Die Kreatinkinase ist ab Geburt 10- bis 20-fach erhöht.
- Der erste diagnostische Schritt nach Bestimmung der Kreatinkinase ist eine molekulargenetische Untersuchung (meist MLPA).
- Eine Muskelbiopsie ist bei negativer Genetik indiziert – zur rascheren Diagnose-sicherung und Klärung von alternativen Diagnosen.
- Eine multidisziplinäre Behandlung ist essenziell.
- Durch supportive Massnahmen wie Physiotherapie, Steroidtherapie, nicht invasive Beatmung und Herzinsuffizienztherapie können Morbidität und Mortalität deutlich gesenkt werden.
- Mit Ataluren, wirksam bei den 10 bis 15 Prozent der Patienten mit vorzeitigem Stopcodon, kam es in der Phase-2-Studie zu einer signifikanten Verbesserung der Gehstrecke, weswegen es 2014 in Europa vorzeitig zugelassen wurde. Resultate der Phase-3-Studie werden 2015 erwartet.