

124ste ENMC Internationale Workshop

De behandeling van Duchenne Muscular Dystrophy – het bepalen van de gouden standaard van zorg

Van 2 tot 4 april kwamen in Naarden 32 deelnemers bijeen, waaronder ouders, fondsenwervende instellingen en medewerkers van verschillende klinieken die zich bezig houden met DMD-kinderen uit België, Canada, Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Italië, Nederland, Spanje, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Zweden.

De bijeenkomst was georganiseerd onder de auspiciën van de ENMC Clinical Trials Network, ondersteund door het United Parent Project. Het doel van de workshop was de behoefte te onderzoeken van klinisch onderzoek in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) en een protocol te ontwikkelen voor dergelijke onderzoeken, in eerste instantie gerelateerd aan het gebruik van corticosteroiden (Prednisolon, prednison en Deflazacort) bij DMD. Op de bijeenkomst werd gesproken over de voornaamste zorgen van de ouders, namelijk het in sommige landen volledig ontbreken van beschikbaarheid van behandeling met corticosteroiden, de grote verscheidenheid van gebruikte toedieningsschema's en de problemen bij het verkrijgen van heldere informatie over welk type corticosteroïde of welke regime het beste is.

Dit probleem bleek ook duidelijk door de grote verscheidenheid van toedieningsschema's onder de deelnemers aan de workshop, er bleken maar liefst zeven verschillende toedieningsschema's corticosteroïden gebruikt te worden.

De bijeenkomst was opgesplitst in drie delen. In eerste instantie werd het bewijs voor het gebruik van steroïden bij DMD

onder de loep genomen. In tweede instantie werden de deelnemers verder opgedeeld in kleinere groepjes voor de bespreking van diverse aspecten van een protocol dat gebruikt kan worden voor een klinisch onderzoek met corticosteroiden of voor de begeleiding van het gebruik ervan in de praktijk en als derde werd er een strategie besproken om een of meer klinische onderzoeken voor DMD te ontwikkelen en financieren.

Er bestaat geen twijfel meer over het feit dat door het gebruik van corticosteroiden bij ambulante kinderen met DMD het natuurlijke verloop van de ziekte verandert. Kinderen die dagelijks met corticosteroïde behandeld worden, kunnen langer lopen, hebben een betere ademhalingsfunctie, hoeven niet per se een rugoperatie te ondergaan en zouden een betere hartfunctie hebben dan onbehandelde kinderen. Er is nog niet bewezen dat kinderen die niet meer kunnen lopen baat hebben bij de toediening van corticosteroiden. De twee hoofdtypen steroïden die gebruikt zijn (Prednison of Prednisolon en Deflazacort) blijken even effectief te zijn.

De verschillende bijverschijnselen die geconstateerd zijn bij langdurig gebruik van de steroïden bij DMD zijn onder andere gewichtstoename (in mindere mate bij gebruik van Deflazacort), groeiafname, asymptomatische oogvertroebeling (voornamelijk met Deflazacort), een lagere botdichtheid en mogelijke botbreuken. Toch is er in veel centra jarenlang corticosteroïde op dagelijkse basis toegediend en er zijn veel manieren aanwezig om bijverschijnselen te voorkomen of te behandelen.

Er zijn alternatieve schema's en doseringen om steroïden te gebruiken en de bijverschijnselen minimaal te houden. Zo kan er bijvoorbeeld een lagere dosis toegediend worden, of corticosteroïden kunnen met tussenpozen worden toegediend (om de andere dag, of bijvoorbeeld 10 dagen wel en 10 dagen niet, of alleen in de weekends). De achterliggende gedachte van het wisselend toedienen van de corticosteroïden is om het lichaam af en toe even vrij te geven van de corticosteroïden, en/of over het geheel een lagere dosis toe te dienen.

Artsen die al deze verschillende behandelingsschema's voorschreven, constateerden dat de spiersterkte en -functie verbeterden. Geen van hen heeft echter de resultaten officieel vergeleken met die van dagelijks steroïden gebruik om verschillen te constateren in effectiviteit en mate van bijverschijnselen.

De behandeling met corticosteroïden wordt beschouwd als de gouden standaard voor de behandeling van DMD, waartegen andere behandelingen zouden moeten worden afgewogen. Om meer antwoorden te kunnen geven over de voordelen van de verschillende behandelingsschema's is het nodig klinisch onderzoek te doen om de effectiviteit en bijverschijnselen te kunnen bekijken van de verschillende schema's en deze te vergelijken met de behandeling waarbij dagelijks corticosteroïden toegediend worden gedurende langere tijd. Er werden protocollen besproken waarbij verschil in spierkracht en -functie meetbaar zouden zijn en waarbij de bijverschijnselen in de gaten gehouden worden en men tegelijkertijd probeert deze zo veel mogelijk te vermijden.

Belangrijk vond men dat de kwaliteit van leven in de gaten moest worden gehouden, evenals de spiersterkte en -functie. Naast het vergelijken van de verschillende steroïdentherapieën, zou er tijdens een goed klinisch onderzoek tevens gekeken

moeten worden wat de beste manier is om hartproblemen te voorkomen en een goede botdichtheid te behouden. Voor dit klinisch onderzoek zijn veel proefpersonen nodig. Daarom zullen de onderzoeken in meer landen uitgevoerd moeten worden en zullen er waarschijnlijk landelijke fondsenwervende instellingen bij betrokken zijn.

Voordat dit klinisch onderzoek gedaan wordt, zou het nuttig zijn om enige basisadviezen te geven over de begeleiding en het omgaan met de mogelijke bijverschijnselen van het gebruik van corticosteroïden bij DMD. De problemen met botdichtheid en gewicht zijn de twee belangrijkste zorgen, aangezien kinderen met DMD sowieso te maken kunnen krijgen met deze problemen, zelfs als ze geen corticosteroïden gebruiken. Jonge kinderen met DMD kunnen bijvoorbeeld al minder sterke botten hebben dan normaal, en dit zou komen doordat zij minder actief zijn dan andere kinderen. Door veel te bewegen kunnen botten sterker worden. Jongens met DMD zouden dus veel moeten bewegen. Het is belangrijk voor botten van groeiende kinderen om voldoende vitamine D en calcium binnen te krijgen. De beste manier om dit te bereiken is door een dieet te volgen en door zon, maar niet overdrijven. Vanwege hun zwakkere botten hebben jongens met DMD een verhoogde kans om hun botten te breken, hoewel de botten verder normaal genezen. Het is wel belangrijk dat gebroken botten behandeld worden met zo kort mogelijke immobilisatieperioden.

Het gebruik van corticosteroïden bij DMD heeft verschillende effecten op de botten. Toename van spierkracht maakt dat het kind meer kan bewegen en dat kan een gunstig effect hebben op de botdichtheid. Toch staan corticosteroïden erom bekend dat botten erdoor verzwakken en dit wordt alleen maar erger naarmate de corticosteroïden langer gebruikt worden. En ook

hier geldt weer dat een dieet en zon de beste manieren zijn om eventuele problemen te voorkomen. Gebroken ledematen bij jongens die corticosteroiden gebruiken, kunnen op dezelfde manier behandeld worden als bij jongens die geen corticosteroiden gebruiken. Als corticosteroiden gedurende langere tijd gebruikt worden, is het wel eens geconstateerd dat de botten in de rug zwakker werden en heel soms veroorzaakt dit pijn, hoewel die behandeld kan worden. De profylaxis-discussie bij deze problemen is een onderwerp voor volgende onderzoeken.

Het gewicht is een andere zorg voor patiënten die corticosteroiden gebruiken. Jongens met Duchenne spierdystrofie hebben soms de neiging om te veel aan te komen. Dit staat gedeeltelijk in verband met het feit dat er te weinig aan beweging gedaan wordt. De gewichtstoename is het grootst als de mate aan beweging afneemt. En het is natuurlijk ook zo dat hoe meer gewicht, hoe lastiger het is om je voort te bewegen. Het is het beste als zoetheid en fast food zoveel mogelijk vermeden worden. Er zijn alternatieven hiervoor en ook is het niet moeilijk om aan voedsel met een laag vetgehalte of met weinig calorieën te komen. Het gewicht onder controle houden is zelfs belangrijker bij kinderen met DMD die behandeld worden met corticosteroiden. Bij veel personen die steroïden gebruiken neemt de eetlust onmiddellijk toe, en het gezin moet daarop voorbereid zijn. Het grootste risico voor gewichtstoename als er begonnen wordt met het gebruik van corticosteroiden, is tijdens de eerste paar maanden, dus het is belangrijk dat er extra gelet wordt op gezonde eetgewoonten in deze periode. Als er al een tijdje steroïden gebruikt worden, kunnen die problemen afnemen. Als aanvulling op het dieet bij kinderen die behandeld worden met steroïden, moet er gelet worden op een juiste hoeveelheid calcium en vitamine D.

Verdere patiëntinformatie wordt nog gemaakt en rondgestuurd.

Deze workshop werd georganiseerd door Prof. Kate Bushby (Groot-Brittannië), Prof. Francesco Muntoni (Groot-Brittannië), Prof. Andoni Urtizberea (Frankrijk), Prof. Richard Hughes (Groot-Brittannië) and Prof. Robert Griggs (VS).

Overige deelnemers:

Dr. Anna Ambrosini (Italië), Prof. Corrado Angelini (Italië), Dr. Carole Bérard (Frankrijk), Dr. Doug Biggar (Canada), Dr. John Bourke (Groot-Brittannië), Dr. Jaume Colomer (Spanje), Prof. Denis Duboc (Frankrijk), Dr. Michelle Eagle (Groot-Brittannië), Prof. Brigitte Estournet (Frankrijk), Dr. Kevin Flanigan (VS), Dr. Patricia Furlong (VS), Dr. Nathalie Goemans (België), Dr. Imelda de Groot (Nederland), Dr. Sharon Hesterlee (VS), Dr. Anneke van der Kooi (Nederland), Prof. Rudolf Korinthenberg (Duitsland), Dr. Adnan Manzur (Groot-Brittannië), Dr. Richard Moxley (VS), Prof. Giovanni Nigro (Italië), Dr. Helena Pihko (Finland), Dr. Michael Rose (Groot-Brittannië), Dr. Thomas Sejersen (Zweden), Mw. Birgit Steffensen (Denemarken), Dr. Tony Swan (Groot-Brittannië), Dr. Marcello Villanova (Italië), Dr. Elizabeth Vroom (Nederland) en Dr. Maggie Walter (Duitsland).