



Workshop Voeding in Duchenne spierdystrofie 16-18 maart 2018, Zaandam

Van 16 tot 18 maart 2018 werd in Zaandam een workshop gehouden over voeding in Duchenne spierdystrofie (DMD). Onderzoekers, klinici, patiënten vertegenwoordigers en het bedrijfsleven bespraken de rol van voeding en metabolisme in het ziekteproces, de behoefte aan verder onderzoek en het belang van richtlijnen voor patiënten en hun verzorgers.

De afwezigheid van dystrofine heeft ook effect op metabole processen (processen die in het lichaam plaatsvinden om voedsel in energie om te zetten). Verstoring van deze processen speelt een rol in het ziekteproces. Ook corticosteroïden, gebruikt door de meeste patiënten, kunnen bijwerkingen, zoals obesitas, hebben. Bovendien hebben kauw- en slikproblemen effect op de voedselinname en is, met name bij niet-ambulante patiënten, het energieverbruik vaak verminderd. Al deze veranderingen kunnen het ziekteproces verergeren en van invloed zijn op de kwaliteit van het leven. Het belang van voeding wordt echter vaak verwaarloosd. Er is weinig bekend over de precieze rol en goede richtlijnen ontbreken.

Vrij verkrijgbare voedingssupplementen worden veel gebruikt door patiënten, maar exacte aantallen zijn niet bekend, aangezien dit vaak op eigen initiatief gebeurt. De enige twee supplementen die momenteel aanbevolen worden, zijn vitamine D en calcium, indien de inname hiervan via voedsel onvoldoende is. Supplementen kunnen mogelijk gunstige effecten hebben, maar kunnen ook schadelijk zijn of er kan wisselwerking optreden met andere medicijnen. Daarom is voorzichtigheid geboden en is het verstandig om het gebruik hiervan met een diëtist/apotheker te bespreken.

Waarom zijn voedingsrichtlijnen en onderzoek belangrijk voor DMD?

Tijdens deze eerste sessie werd besproken wat er momenteel bekend is over voeding in Duchenne. Eén van de problemen is dat er niet veel wetenschappelijk bewijs is om de klinische praktijk te ondersteunen.

Obesitas is een groot probleem bij Duchenne patiënten. Er is behoefte aan betere manieren om het gewicht onder controle te houden. Dat is één van de redenen waarom het belangrijk is dat diëtisten vanaf het begin deel uitmaken van het zorgteam. Ze kunnen het belang van gezonde eetgewoonten uitleggen en controleren of de vitamine D en calciuminname voldoende is. Vitamine D en calcium zijn beide belangrijk voor het behoud van gezonde botten. Er werd besproken wat de belangrijkste momenten in het leven van een Duchenne patiënt zijn waarop voedingsadvies gegeven zou moeten worden; bijvoorbeeld als er grote veranderingen plaatsvinden, zoals het moment waarop de patiënt afhankelijk wordt van een rolstoel.

Veel patiënten gebruiken corticosteroïden. Het is momenteel onduidelijk wat de beste strategie is als dit tot ernstige gewichtstoename leidt. Aangezien bewezen is dat corticosteroïden ook veel gunstige effecten hebben, is stoppen misschien niet altijd de beste keuze.

De levensverwachting van Duchenne jongens is de laatste jaren enorm gestegen. De bestaande zorgrichtlijnen zijn echter voornamelijk gericht op kinderen. Nieuwe richtlijnen moeten ook rekening houden met volwassen patiënten, aangezien bij oudere patiënten ondervoeding en gastro-intestinale problemen (zoals constipatie en een opgeblazen gevoel) veel voorkomen. Tijdens de workshop was een volwassen patiënt aanwezig om zijn ervaringen en opvattingen te delen. Hij weet dat het belangrijk is om een gezond gewicht te behouden, maar geeft aan dat er een gebrek aan informatie is op welke aspecten van zijn dieet hij specifiek moet letten. Hij besprak ook de uitdagingen in het dagelijks leven waarmee hij, met name nu hij ouder wordt, wordt geconfronteerd.

De belangrijkste actiepunten van de dag waren dat er behoefte is aan betere, gemakkelijkere manieren om het gewicht van niet-ambulante patiënten te bepalen. Verder zouden diëtisten een grotere rol moeten spelen tijdens de behandeling, waarbij het belangrijk is dat voedingsadviezen gemakkelijk implementeerbaar zijn in het dagelijks leven.

Preklinisch en klinisch onderzoek naar voedingsaspecten

De volgende sessie richtte zich op, zowel preklinisch (experimenten in cellen en diermodellen) als klinisch (experimenten met patiënten), voeding gerelateerd onderzoek.

Eén van de grootste problemen met preklinische experimenten is dat er tussen verschillende laboratoria te veel variatie is in de gebruikte methoden. Hierdoor is het vaak moeilijk om experimenten te reproduceren. Soms worden bij verschillende laboratoria volledig andere resultaten gevonden. Daarom is een werkgroep opgericht die het standaardiseren van experimentele procedures als doel heeft. Dit zal hopelijk de reproduceerbaarheid van resultaten verbeteren en daarmee de kans op positieve resultaten vergroten als geneesmiddelen later klinisch worden getest.

Er bestaan verschillende muismodellen voor de ziekte van Duchenne, waarvan de *mdx*-muis het meest wordt gebruikt. Er zijn verscheidene studies gedaan naar het effect van voeding op deze *mdx*-muizen en gezonde (wildtype) muizen. Hierbij werden verschillende effecten in *mdx* versus wildtype muizen gezien, wat aangeeft dat het dieet een effect kan hebben op de ernst en de progressie van de ziekte. Bij mensen is de eiwitname meestal niet gelijkmatig verdeeld over de dag (de eiwitname is meestal laag bij het ontbijt en de lunch in vergelijking met het avondeten), waardoor de spieraanmaak niet optimaal is. Bij muizen werd gezien dat de tussenpozen tussen maaltijden van invloed zijn op de spiermassa en gewicht. Muizen gevoed met specifieke intervallen hadden een verbeterde lichaamssamenstelling. Dit geeft aan dat een betere spreiding van de eiwitname over de dag mogelijk gunstig kan zijn.

De rol van mitochondriën in Duchenne werd ook besproken. Mitochondriën zijn de energieleveranciers van cellen. Er zijn aanwijzingen dat afwezigheid van dystrofine ook een effect heeft op de mitochondriën. Daarom kunnen geneesmiddelen die de werking van de mitochondriën trachten te verbeteren, ook gunstig zijn voor Duchenne.

Lopend onderzoek op andere gebieden

Onderzoek op andere gebieden kan ook relevant zijn voor het Duchenne-veld. Daarom werden sprekers uit andere vakgebieden uitgenodigd om over hun bevindingen te praten.

Omdat de meeste reguliere methoden om lengte, gewicht en lichaamssamenstelling te bepalen niet geschikt zijn voor rolstoelafhankelijke patiënten, zijn alternatieve methoden nodig. Verschillende alternatieve methoden hebben betrouwbare en reproduceerbare resultaten opgeleverd. Een andere complicatie is echter dat de referentiewaarden van gezonde personen niet geschikt zijn om de metingen mee te vergelijken. Daarom is er behoefte aan specifieke referentiewaarden voor Duchenne.

Er zijn al veel medicijnen en nutriceuticals (voedingsmiddelen waarvan bewezen is dat ze positief effect op de gezondheid hebben) op de markt voor andere ziekten. Sommige hiervan zouden ook een positief effect kunnen hebben in Duchenne; het zogenaamde 'repurposing' ('herbestemmen'). Het voordeel van deze middelen is dat ze al behoorlijk uitgebreid zijn getest op veiligheid en toxiciteit bij mensen. Een bedrijf dat gespecialiseerd is in het herbestemmen van medicijnen, maakt gebruik van computermodellen om mogelijke kandidaten te vinden. Deze aanpak wordt vergemakkelijkt doordat er voor Duchenne veel bekend is over de onderliggende ziektemechanismen. Kandidaat medicijnen worden eerst getest in cellen en muismodellen en wanneer ze positieve effecten laten zien, kunnen ze getest worden in klinische onderzoeken. Momenteel worden al verschillende van deze geneesmiddelen getest in klinische studies, bijvoorbeeld tamoxifen en groene thee-extract.

Huidige kennis en klinische praktijk

De huidige kennis en klinische adviezen rond slikken, gebitsproblemen en de gezondheid van de botten werden besproken.

Slikken en kauwen kan problematisch worden naarmate de ziekte vordert. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door verzwakking van de aangezichtsspieren, maar ook door veranderingen in de vorm van de tandbogen en verdikking (en vermindert de beweeglijkheid) van de tong. Om het eten gemakkelijker te maken, wordt aangeraden om de structuur en de manier van voedselinname aan te passen. Voedsel kan bijvoorbeeld in kleinere stukjes of in een meer vloeibare vorm gegeten worden. In gevorderde stadia is gastro-intestinale sondevoeding een optie. Het wordt aanbevolen na elke maaltijd water te drinken.

Tandheelkundige gezondheid wordt vaak verwaarloosd, terwijl cariës en het verliezen van tanden het eetvermogen nog meer beperken. Advies is om na het eten goed te spoelen, regelmatig de tanden te poetsen, preventieve maatregelen te nemen (zoals fluoride en sealants) en bepaalde soorten voedsel en dranken (dat wil zeggen plakkerig, suikerrijk, met name in combinatie met een lage pH) te vermijden.

In Duchenne zijn ook de botten aangedaan, wat verergert wordt door het gebruik van corticosteroïden. Vanwege de afname van de botdichtheid is er een verhoogd risico op botbreuken, wat er toe kan leiden dat de patiënt vroeger rolstoelafhankelijk wordt. Momenteel wordt geadviseerd om extra vitamine D in te nemen, eventueel in combinatie met calcium.

Werkgroepen over verder onderzoek en richtlijnen

Op de laatste dag bespraken verschillende werkgroepen wat er nodig is op het gebied van onderzoek en voedingsrichtlijnen en wat de belangrijkste actiepunten zijn.

De eerste groep richtte zich op het klinische onderzoek op het gebied van voeding. Ze concludeerden dat er behoefte is aan onderzoek naar het natuurlijk beloop van de ziekte, met betrekking tot lichaamssamenstelling, glucosemetabolisme, tandheelkundige aspecten en het gebruik van voedingssupplementen. Een onderzoek onder Duchenne patiënten/verzorgers zou een goed hulpmiddel zijn om inzicht te krijgen in o.a. de omvang van voeding gerelateerde problemen en de huidige maatregelen en adviezen om deze problemen te voorkomen of te behandelen. Ook is onderzoek vereist om referentiewaarden specifiek voor Duchenne te verkrijgen en inzicht te krijgen in de veranderingen in lichaamssamenstelling die optreden tijdens de progressie van de ziekte. Het psychologische aspect van het eten mag niet worden verwaarloosd: Wat zijn de barrières om voedingsgewoonten te veranderen en om met gastro-intestinale sondevoeding te beginnen, terwijl patiënten hier echt van zouden kunnen profiteren?

De tweede groep besprak preklinisch onderzoek. Omdat het muismodel dat momenteel het meest gebruikt wordt voor onderzoek naar Duchenne (*mdx*-muis) verschillende nadelen heeft, kan beter gebruikt worden gemaakt van diermodellen die de menselijke ziekte beter weerspiegelen. Er zijn echter geen goede gegevens over het natuurlijke verloop van de ziekte in deze modellen beschikbaar, wat het gebruik van deze modellen bemoeilijkt. Daarom is onderzoek naar het natuurlijke beloop van de ziekte in deze modellen nodig. Dit kan worden gebruikt om voeding gerelateerd onderzoek (bijvoorbeeld over de lichaamssamenstelling) te vergemakkelijken en om de eventuele voordelen van voedingssupplementen te onderzoeken. Bovendien is het gebrek aan reproduceerbaarheid van onderzoeksresultaten tussen verschillende laboratoria een groot probleem. Daarom zullen richtlijnen opgesteld worden om de procedures meer te standaardiseren.

De laatste groep richtte zich op voedingsrichtlijnen voor patiënten en hun ouders/verzorgers. De huidige richtlijnen zijn zeer kort en erg algemeen. Nieuwe richtlijnen moeten gedetailleerder zijn en specifiek zijn voor de verschillende leeftijden en ziektestadia. De richtlijnen moeten eenvoudig en gemakkelijk implementeerbaar zijn en op toegankelijke manieren verspreid worden. Er werd afgesproken om drie video's en één pagina-informatiebladen te maken voor a) kinderen, b) oudere kinderen en adolescenten (tieners en twintigers) en c) volwassenen. De drie video's bespreken 1) gewicht (over- en ondergewicht), 2) het gebruik van voedingssupplementen en 3) gastro-intestinale sondevoeding. Ze zouden in verschillende talen beschikbaar moeten zijn. Verder moeten sociale media worden gebruikt om te reageren op hypes en nieuws gerelateerd aan voeding.