

Symposium over interactie tussen spieren en botten in Duchenne spierdystrofie - Samenvatting voor patiënten

21 juni 2019

St Virgil Conference Centre, Salzburg, Oostenrijk

Op 21 juni 2019 is een symposium over spier-botinteractie in Duchenne spierdystrofie gehouden. Dit symposium was georganiseerd door dr. Jarod Wong (Developmental Endocrinology Research Group, University of Glasgow) en dr. Michela Guglieri (John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University) en werd ondersteund door een educatieve beurs van **Duchenne Parent Project Nederland**. Het symposium werd gehouden in Salzburg als een pre-congres symposium van de 9th International Conference for Children's Bone Health. Het symposium werd bijgewoond door ongeveer 90 klinici en onderzoekers op het gebied van bot en neuromusculaire aandoeningen. Onderwerpen die werden besproken, waren de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van de wisselwerking tussen spieren en botten bij Duchenne, recente ontwikkelingen in de klinische zorg en mogelijkheden voor toekomstig onderzoek.

“Het is heel belangrijk dat de in 2018 bijgewerkte zorgstandaarden op het gebied van botcontrole en -zorg bij Duchenne worden geïmplementeerd”, verklaarde Dr. Jarod Wong, medeorganisator van het symposium. “Onderzoek naar het voorkomen van de eerste fractuur bij Duchenne en het vinden van een betere behandeling voor het behoud van de botgezondheid na fracturen zijn nu echt nodig. Het is belangrijk dat bot- en spierspecialisten nauw samenwerken, in samenwerking met patiëntenorganisaties.”

“We zijn Duchenne Parent Project Nederland zeer dankbaar voor het ondersteunen van dit wetenschappelijke symposium en een gezamenlijke bijeenkomst over het ontwikkelen van onderzoek naar botgezondheid bij Duchenne”, aldus Dr. Michela Guglieri. “We hebben elke spreker op dit symposium in een aantal punten samengevat om met alle patiënten te delen.”

SAMENVATTING VAN DE LEZINGEN

Duchenne spierdystrofie: een multidisciplinaire aandoening en het belang van zorgstandaarden

Prof. Günther Bernert, Oostenrijk

- De levensverwachting van mensen met Duchenne is het afgelopen decennium sterk toegenomen als gevolg van verbeterde zorg conform de internationale zorgstandaarden, behandeling met corticosteroïden en beademing.
- Discussies met patiënt en familie over type, dosering, schema, effecten en bijwerkingen van corticosteroïden moeten op jonge leeftijd beginnen.
- Een multidisciplinaire benadering van de zorg voor mensen met Duchenne is nodig en de in 2018 bijgewerkte zorgstandaarden behandelen vele aspecten die van invloed kunnen zijn op de gezondheid van jongens en mannen met Duchenne.

Corticosteroïden behandeling bij Duchenne: perspectief vanuit de kindergeneeskunde

Prof. Nathalie Goemans, België

- Het is aangetoond dat corticosteroïden de ziekteprogressie vertragen, helpen de spierfunctie te behouden en de levensverwachting van mensen met Duchenne te verhogen.
- Hoewel corticosteroïden veel bijwerkingen hebben, zoals gewichtstoename, verminderde groei, verlate puberteit en gedragsproblemen, wegen de voordelen op tegen de nadelen.

- Prednison en deflazacort zijn de meest gebruikte corticosteroïden bij Duchenne, maar er is nog steeds geen duidelijk bewijs welk corticosteroïden regime het beste is voor het behoud van spierfunctie met de minste bijwerkingen.

Corticosteroïden behandeling bij Duchenne: volwassenenperspectief

Dr. Ros Quinlivan, Verenigd Koninkrijk

- Het aantal volwassen mannen met Duchenne neemt de laatste jaren toe en de meerderheid hiervan wordt al meer dan tien jaar met corticosteroïden behandeld. Daarom is controle van deze volwassen mannen in gespecialiseerde klinieken nodig.
- Volwassenenzorg voor mensen met Duchenne is soms meer gefragmenteerd dan pediatrie zorg. Beter coördinatie en samenwerking bij de zorg voor volwassenen met Duchenne is nu nodig.
- Veel gezondheidsproblemen kunnen voorkomen bij volwassenen met Duchenne, bijvoorbeeld osteoporose, diabetes, nierproblemen en voedingsproblemen. De beste manier om deze problemen bij volwassenen met Duchenne te controleren en te behandelen, is nog onduidelijk.

Therapeutische doelen in Duchenne & overzicht van klinisch geneesmiddelenonderzoek

Dr. Michela Guglieri, Verenigd Koninkrijk

- Slechts twee therapieën gericht op het ontbreken van dystrofine zijn momenteel goedgekeurd in Europa of Amerika (ataluren en eteplirsen), maar slechts voor een kleine groep mensen met Duchenne en hun effecten zijn beperkt.
- Er lopen momenteel meer dan 80 klinische studies, waarvan 50 studies mogelijke nieuwe geneesmiddelen testen. De meerderheid van de studies rekruteert pediatrie, ambulante jongens.
- Veel families en mensen met Duchenne gebruiken commercieel verkrijgbare middelen, niet op recept en niet altijd bekend bij hun behandelaars. Dit kan interacties met voorgeschreven medicijnen veroorzaken en families moeten worden gestimuleerd open te zijn over dit gebruik tegenover hun behandelaars.

Spier-bot interactie en implicaties voor neuromusculaire aandoeningen

Prof. Frank Rauch, Canada

- De invloeden van spier en bot op het lichaam zijn zeer nauw verwant - belasting van de spieren op botten helpt om de botmassa te doen toenemen.
- Bij opgroeiende kinderen zorgt een constante overbelasting van de spieren op de botten ervoor dat botten in lengte maar ook in breedte groeien, wat leidt tot een hogere botsterkte.
- Bij Duchenne leidt verlies van spiermassa tot een verminderde belasting van het bot en dit kan leiden tot een slechte botontwikkeling tijdens de kindertijd.

Mechanismen van corticosteroid-geïnduceerde osteoporose en lessen van onderzoek bij volwassenen

Prof. Mark Cooper, Australië

- Studies bij volwassenen die corticosteroïden gebruiken voor andere aandoeningen (niet Duchenne), tonen aan dat het risico op fractures toeneemt, zelfs bij veel lagere doses corticosteroïden dan door mensen met Duchenne gebruikt worden.
- Langdurig gebruik van corticosteroïden vermindert de hoeveelheid bot die wordt gevormd en vermindert ook de botafbraak, maar in mindere mate. Deze onbalans leidt tot verlies van botweefsel.
- In onderzoeken met volwassenen die corticosteroïden gebruiken (niet Duchenne), is aangetoond dat verschillende geneesmiddelen de botgezondheid verbeteren en het aantal

fracturen verminderen. Sommige van deze geneesmiddelen, zoals teriparatide, zijn echter mogelijk niet geschikt voor opgroeiende kinderen.

Experimentele modellen om de effecten van Duchenne & corticosteroiden op de botsterkte en groei te onderzoeken

Prof. Colin Farquharson, Verenigd Koninkrijk

- Diermodellen zijn van belang om nieuwe medicijnen te testen voordat ze bij mensen worden getest. Er zijn verschillende diermodellen van Duchenne, maar ze hebben allemaal beperkingen. In het bijzonder heeft het *mdx*-muismodel een minder ernstig klinisch beloop dan jongens met Duchenne.
- In tegenstelling tot jongen met Duchenne vertonen Duchenne-muizen (zonder behandeling met corticosteroiden) minimale groei- en botafwijkingen. Een nieuw model, de *mdx:cmah^{-/-}* muis, bleek een ernstiger spierfenotype te vertonen, maar het bot- en groeipatroon bootsen de menselijke conditie niet na en het is daarom geen goed model om potentiële medicijnen ter verbetering van bot en groei in Duchenne te testen.
- Muisstudies voor Duchenne bevestigen dat het geven van corticosteroiden (prednison) kan leiden tot zwakkere botten. Dit model kan worden gebruikt om nieuwe geneesmiddelen om het bot te verbeteren te testen voordat klinische proeven worden uitgevoerd bij jongens en mannen met Duchenne.

Behandeling van osteoporose in Duchenne en de in 2018 bijgewerkte zorgstandaarden

Dr. Jarod Wong, Verenigd Koninkrijk

- Jongens met Duchenne die worden behandeld met corticosteroiden, hebben kleinere, zwakkere botten en een slechtere botkwaliteit.
- Fracturen komen zeer vaak voor bij Duchenne, met name fracturen van de wervelkolom (wervelfractuur), en worden gemist als er geen routinematige beeldvorming van de wervelkolom wordt uitgevoerd. Dit wordt nu aanbevolen in de in 2018 bijgewerkte zorgstandaarden.
- Behandeling met bisfosfonaten wordt aanbevolen in de zorgstandaarden als matige en ernstige wervelfracturen worden ontdekt, zelfs zonder rugpijn, om verdere verergering van die fracturen te voorkomen.

Identificeren van wervelfracturen en het beoordelen van het risico op fracturen bij Duchenne – implementatie van de 2018 zorgstandaarden en nieuw onderzoek

Dr. Nicola Crabtree, Verenigd Koninkrijk

- Routinematige beeldvorming van de wervelkolom om wervelfracturen te detecteren wordt nu aanbevolen, maar foto's moeten zorgvuldig worden geïnterpreteerd.
- Botdichtheidsscans maken ook deel uit van het monitoren van de botgezondheid bij Duchenne, maar voorspellen mogelijk niet nauwkeurig wervelfracturen bij Duchenne.
- De beste manier om fracturen bij jongens met Duchenne te monitoren en te voorspellen is nog onduidelijk en er is meer onderzoek nodig.

Puberteit en groeimangement om de botgezondheid in Duchenne te verbeteren en de in 2018 bijgewerkte zorgstandaarden

Prof. Margaret Zacharin, Australië

- Verlate puberteit komt vaak voor bij Duchenne, voornamelijk vanwege het langdurig gebruik van hoge doses corticosteroiden.
- Naarmate een gezonde jongen zich tijdens de puberteit ontwikkelt, nemen de botgrootte en -kracht sterk toe. Dit is vooral belangrijk bij Duchenne, waarbij de botten kleiner en zwakker zijn, zelfs in de vroege tot midden kinderjaren.

- Het gebruik van testosteron wanneer er geen tekenen van puberteit zijn bij een adolescente jongen met Duchenne (idealiter uiterlijk 14 jaar oud) wordt nu aanbevolen in de zorgstandaarden van 2018. Het heeft een positieve psychosociale en emotionele impact op de adolescent en kan de botdichtheid verbeteren.

Vibratietherapie om spier-bot te verbeteren in neuromusculaire aandoeningen

Dr. Ibrahim Duran, Duitsland

- Vibratietherapie van het hele lichaam is mogelijk een optie om de botgezondheid bij Duchenne te verbeteren, gezien de nauwe relatie tussen spier en bot.
- Vibratietherapie in combinatie met een revalidatieprogramma kan de botgezondheid verbeteren bij kinderen met bewegingsstoornissen en hersenverlamming.
- Er is zeer beperkt onderzoek met een klein aantal proefpersonen gedaan naar vibratietherapie bij Duchenne.

Alternatieve steroïden bij Duchenne: invloed op bot- en endocriene stelsel

Dr. Laurie Conklin, Verenigde Staten

- Vamorolone is een steroïde verbinding die de gunstige effecten van corticosteroïden behoudt, maar de bijwerkingen vermindert.
- De eerste onderzoeksresultaten wijzen op verbeteringen van de spierfunctie, met minder gewichtstoename, geen groeivertraging en minder invloed op bloedmarkers van de botgezondheid.
- Een placebogecontroleerde, geblindeerde fase 2 studie rekruteert momenteel wereldwijd. In deze studie zal het effect op fracturen worden onderzocht.

Aangrijpen op Nuclear Factor Kappa-B met edasalonexent voor spier- en botgezondheid in Duchenne

Dr. Joanne Donovan, Verenigde Staten

- Edasalonexent is een niet-steroïde medicijn, onderzocht als vervanging voor corticosteroïden, dat zich richt op de signaalroute die van invloed is op ontsteking bij Duchenne.
- In dierstudies werden botsparende effecten gezien bij het gebruik van edasalonexent.
- In de eerste klinische studie werd een verbeterde spierfunctie geassocieerd met normale groeipatronen. Nu rekruteert een grotere gerandomiseerde studie wereldwijd.

RANKL-remming gericht op spieren en botten in Duchenne

Prof. Jérôme Frenette, Canada

- Spier en bot delen verschillende gemeenschappelijke signaalroutes. De RANK/RANKL/OPG-route is er één van, en deze route kan invloed hebben op ontstekingen bij Duchenne.
- In Duchenne diermodellen heeft remming van RANKL positieve effecten op spierfunctie, hart en botsterkte.
- Onderzoek naar de impact van geneesmiddelen die RANKL remmen, op de spierfunctie in Duchenne als onderdeel van een onderzoekstudie moet nu worden overwogen, aangezien geneesmiddelen die gericht zijn op RANKL (denosumab) al worden gebruikt om osteoporose te behandelen bij oudere vrouwen en bij sommige kinderen met andere zeldzame vormen van osteoporose.

Een kritische beoordeling van anti-resorptieve en anabole therapieën om de botgezondheid in Duchenne te verbeteren

Prof. Leanne Ward, Canada

- Momenteel is bisfosfonaat het enige botbeschermende geneesmiddel dat routinematig wordt gebruikt in de klinische praktijk bij kinderen om osteoporose te behandelen.
- Het gebruik van bisfosfonaat, dat via een infusie in de aderen bij Duchenne wordt toegediend, kan rugpijn door wervelfracturen verlichten en leiden tot stabilisatie van die fracturen.
- Geneesmiddelen die de hoeveelheid gevormd bot vergroten, kunnen gunstiger zijn bij Duchenne, maar dergelijke geneesmiddelen zijn ofwel niet veilig voor gebruik bij kinderen of zijn nog niet getest. Onderzoek naar geneesmiddelen die de vorming van bot vergroten, moet in de toekomst worden overwogen voor jongens met Duchenne.

Update van de workshop van het European Neuromuscular Centre (ENMC) over het ontwikkelen van osteoporose-onderzoek in Duchenne

Dr. Jarod Wong, UK

- Afgevaardigden (inclusief patiënten en patiëntvertegenwoordigers) vonden in de ENMC-workshop van juni 2018 dat onderzoek naar het voorkomen van de eerste fractuur en het vergelijken van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van osteoporose na de eerste fractuur met de huidige behandeling (bisfosfonaat) belangrijke onderzoeksprioriteiten zijn voor Duchenne.
- Uit een vragenlijst voorafgaand aan de ENMC-workshop bleek dat families en mensen met Duchenne zich zorgen maken over botgezondheid en botbreuken.
- Bijna de helft van de families en mensen met Duchenne zou echter niet graag deelnemen aan een studie naar het effect van een medicijn op de botgezondheid als ze mogelijk worden gerandomiseerd in een groep waar placebo wordt toegediend via infusie in de aderen of via injectie in de huid. Deze informatie over de mening van families moet door onderzoekers in overweging worden genomen bij de ontwerpen van toekomstige studies naar botbeschermende middelen.

Geschreven door Ingrid Verhaart en Claire Wood, juni 2019



“Fracturen als gevolg van osteoporose zijn een groot probleem bij jongens en mannen met Duchenne. Het leidt tot pijn en beïnvloedt de kwaliteit van leven. Er is nog veel onderzoek nodig, vooral over hoe we fracturen kunnen voorkomen. Duchenne Parent Project Nederland is verheugd dit symposium te ondersteunen dat voortbordurt op de discussies tijdens de recente workshop van het European Neuromuscular Centre (juni 2018) over het initiëren en uitvoeren van onderzoek naar botgezondheid bij Duchenne. We hopen in de toekomst samenwerkingen op dit gebied te zien.”

Elizabeth Vroom

CEO Duchenne Parent Project Nederland & Voorzitter World Duchenne Organization

**ONDERSTEUND DOOR EEN EDUCATIEVE BEURS VAN DUCHENNE
PARENT PROJECT NEDERLAND**

