



Verslag online DUCHENNE FESTIVAL

27 juni – 4 juli 2020

Elk jaar organiseert Duchenne Parent Project het Duchenne congres. Dit jaar kon dat vanwege de coronacrisis helaas niet doorgaan, maar met een virtueel Duchenne festival werd een prima alternatief gevonden. Naast sessies over de huidige stand van zaken op het gebied van onderzoek en behandeling, waren er sessies speciaal gericht op jongeren/volwassenen met Duchenne of hun ouders/familieleden. Veel verschillende thema's kwamen aan bod, zoals leren en werken met Duchenne, draagsterschap, maar ook zaken als comfortabele kleding voor patiënten. Daarnaast was er een pub quiz en kon er online gegamed worden.

[Overzicht in Duchenne onderzoek](#)

Prof dr Annemieke Aartsma-Rus van Leids Universitair Medisch Centrum gaf een overzicht van de huidige stand van zaken in het onderzoek naar Duchenne. De pathologie van Duchenne is complex en er zijn veel verschillende factoren bij betrokken. Dit levert allerlei mogelijke aanknopingspunten voor therapieën. Naast therapieën die erop gericht zijn het dystrofine eiwit zelf, dat afwezig is bij Duchenne terug te brengen, (zogenaamde primaire therapieën), worden er middelen getest die aangrijpen op één of meerdere processen die verstoord zijn door de afwezigheid van het eiwit (secundaire therapieën). Meer informatie over de pathologie van Duchenne kan gevonden worden in de online versie van de [presentatie](#).

Geneesmiddelenonderzoek vindt plaats in verschillende fasen. Allereerst worden middelen getest in cellen en proefdieren (preklinisch onderzoek), waarna alleen de meest veelbelovende middelen in patiënten getest worden (klinisch onderzoek). Ook dit bestaat uit

verschillende fasen, waarbij kleinschalige onderzoeken allereerst met name naar de veiligheid (o.a. bijwerkingen) van het middel kijken (fase 1) en in latere fasen (met name fase 3) grootschalig de effecten op het ziekteverloop onderzocht worden. Indien alle onderzoeken met succes afgerond zijn, kan goedkeuring aangevraagd worden om het middel op de markt te brengen (in Europa bij de European Medicines Agency; EMA). Dit hele traject neemt meer dan tien jaar in beslag.

Op het gebied van primaire therapieën wordt geprobeerd het DMD gen terug te brengen door middel van gentherapie, waarbij een kleinere, deels functionele, versie van het DMD gen ('microdystrofine') toegediend wordt met behulp van een inactief gemaakt virus, aangezien het momenteel technisch niet mogelijk is het volledige gen te gebruiken. Dit is in de eerste fasen van klinisch onderzoek, wat met name in de Verenigde Staten plaatsvindt. Sommige studies moesten tijdelijk stopgezet worden doordat patiënten erg sterk op de toediening van het virus met microdystrofine reageerden en in het ziekenhuis opgenomen moesten worden. Deze zijn inmiddels deels weer hervat.

Ook wordt geprobeerd het afschrift van het gen (het RNA) te herstellen via exon skippen (voor patiënten waarbij het leesraam verstoord is) of stop codon readthrough (voor patiënten met een vroegtijdig stop mutaties). Voor exon skippen geldt ook dat de medicijnen alleen werkzaam zijn voor patiënten met specifieke mutaties, Drie exon skip medicijnen (eteplirsen, golodirsen en viltolarsen) zijn goedgekeurd in de VS respectievelijk Japan, en een middel voor stop codon readthrough (translarna) is inmiddels goedgekeurd in Europa, maar nog niet beschikbaar in Nederland. Aangezien de huidige exon skip medicijnen maar matig effectief zijn, worden veel middelen waarbij kleine veranderingen aangebracht zijn, getest in zowel preklinische als klinische fasen van onderzoek.

Qua secundaire therapieën zijn er diverse middelen die proberen de ernstige ontstekingen in de spieren te onderdrukken. Dit is één van de effecten van corticosteroïden (prednison/deflazacort), die momenteel door veel patiënten gebruikt worden. Deze hebben echter veel bijwerkingen. Daarom worden alternatieven getest die hopelijk even werkzaam zijn, maar minder bijwerkingen hebben: vamorolone (een alternatieve corticosteroïde) en edasalonexent. Daarnaast worden middelen om de vorming van littekenweefsel, het verbeteren van de doorbloeding van de spieren of het verbeteren van de spierkwaliteit getest.

Idebenone, een middel dat met name probeert de vorming van littekenweefsel dat het spierweefsel vervangt, te verminderen, is het verst in de ontwikkeling. Nadat de Europese autoriteiten (EMA) oordeelden dat er te weinig bewijs was dat het daadwerkelijk werkzaam

was, zijn nieuwe studies gestart en wordt een nieuwe aanvraag voorbereid.

Givinostat probeert het herstel van spieren te stimuleren, de ontsteking in de spieren te verminderen en op die manier ook de vorming van littekenweefsel te verminderen. Dit is in latere fasen van klinisch onderzoek.

[Klinische medicijn onderzoek in Nederland](#)

Dr Imelda de Groot, RadboudUMC, gaf een update over welke klinische studies momenteel gaande zijn in Nederland. Bij Duchenne worden studies, met name in Europa, over het algemeen verspreid over meerdere landen uitgevoerd. Of een bedrijf besluit hierbij bepaalde landen te includeren, hangt van veel overwegingen af. Nederland heeft als voordeel dat het een goed zorgsysteem heeft en ervaring met medicijnonderzoek in Duchenne. Nadelen zijn dat de ethische procedures om het onderzoek uit te mogen voeren vaak lang duren en dit geldt ook voor het eventuele goedkeuringstraject bij succesvolle resultaten. Voor meer informatie over de verschillende aspecten van klinisch onderzoek, zie de online [presentatie](#).

Er zijn verschillende voor- en nadelen van deelname aan medicijnonderzoek. Voordelen voor de patiënt/ouders zijn dat je het middel al krijgt voordat het op de markt is en dat er veel controle plaatsvindt. Nadelen zijn dat de effectiviteit en bijwerkingen nog niet bekend zijn.

In Nederland zijn momenteel vier onderzoeken gaande. Idebenone (Santhera), een antioxidant, wordt getest in fase 3 in niet-ambulante jongens. Eerdere onderzoeken keken naar de long- en hartfunctie. Daarbij werd gezien dat het met name effect op de longfunctie heeft. Vandaar dat de huidige studie hierop gefocust is. De EMA vond de resultaten gevonden bij jongens die geen corticosteroiden gebruikten niet overtuigend genoeg. Nu loopt er een studie in patiënten die deze wel gebruiken. Momenteel zijn er voldoende jongens in de studie geïnccludeerd en wordt er een tussentijdse analyse gedaan om te zien of er al voldoende bewijs van effectiviteit is.

Givinostat (Italfarmaco), een ontstekingsremmer, is ook in fase 3 onderzoek. Dit wordt uitgevoerd in jongens van zes jaar of ouder die minimaal een vooraf bepaalde spierfunctie moeten hebben. Hiervoor worden nog enkele patiënten gezocht. De studieduur is 18 maanden. Er zal met name gekeken naar het effect op spierfunctie.

Vamorolone (Reveragen) is in fase 2/3. Verschillende doses worden getest in patiënten tussen de vier en zeven jaar oud die nog geen corticosteroiden gebruiken. Er zal gekeken worden of het even effectief

is als prednison, maar minder bijwerkingen heeft. Deelname is inmiddels niet meer mogelijk.

Tamoxifen (Basel academisch ziekenhuis) is een middel dat al goedgekeurd is voor borstkankertherapie en (puber)jongens met borstvorming. Het voordeel hiervan is dat er al veel bekend is over de werking en bijwerkingen. Momenteel lopen er twee fase 3 onderzoeken. De ene studie, inschrijving gesloten, in ambulante jongens die corticosteroiden gebruiken, en de andere, inschrijving staat nog open, in niet-ambulante jongens tussen de tien en 16 jaar. Er wordt gekeken naar verschillende aspecten van spierfunctie en de studie duurt 48 weken.

[Wat je altijd al wilde weten over corticosteroiden](#)

Dr Erik Niks, Leids Universitair Medisch Centrum, sprak over corticosteroiden en de balans tussen voor- en nadelen van het gebruik ervan. Meer achtergrond over de chemie en werking van prednison/deflazacort kan gevonden worden in de online [presentatie](#). Deze middelen worden, ondanks dat ze niet officieel goedgekeurd zijn voor de behandeling van Duchenne, al lang gebruikt en momenteel gebruikt het grootste deel van de patiënten deze. In klinische studies en in de praktijk is gezien dat het tot vertraging van het ziekteverloop leidt. Het zorgt voor een langer behoud van spier- en longfunctie. Corticosteroiden hebben echter ook veel bijwerkingen, zoals gewichtstoename, botontkalking en effecten op gedrag. Deze bijwerkingen verschillen ook per specifieke soort corticosteroïde. Gezien deze bijwerkingen worden verschillende toedieningsschema's en doseringen gebruikt. Met name het 10 dagen op/10 dagen af schema wordt veel gebruikt om in de rustperiode de bijwerkingen te laten herstellen. Het is onduidelijk of er verschillen in effectiviteit zijn tussen dit schema en een dagelijks schema. Het op/af schema leidt waarschijnlijk wel tot minder effect op het gewicht en de lengtegroei. Ook is het niet zeker of er verschillen zijn tussen types corticosteroiden (prednison versus deflazacort). Mogelijk is deflazacort iets effectiever, maar heeft het ook meer effect op de vermindering van de groei en leidt het tot meer botbreuken.

In alle gevallen worden negatieve effecten op de bijnieren gevonden. De bijnieren zorgen voor de productie van cortisol, een natuurlijk corticosteroïde die een rol speelt bij ontwaken en stress. Normaal gesproken is er een constant evenwicht tussen de aanmaak van cortisol en de remming daarvan. Cortisol zorgt ervoor dat de hersenen een signaal afgeven dat de productie verminderd dient te worden. Als de cortisol niveaus daardoor verlagen, gaan de bijnieren weer meer produceren. Door het gebruik van prednison/deflazacort, zeker bij

dagelijks gebruik, geven de hersenen constant signalen af dat er minder cortisol geproduceerd dient te worden en zijn de cortisol niveaus dus te laag zijn. Dit verhoogt de kans op maagdarminfecties, hoge koorts, de kans op ernstige ongelukken en levert extra risico's op bij grote operaties. Daarom is het van belang dat patiënten die corticosteroïden gebruiken, altijd een [SOS-kaart](#) bij hebben om hulpverleners te informeren.

De internationale richtlijnen voor corticosteroïdgebruik zijn niet exact geformuleerd. In Nederland wordt over het algemeen op een leeftijd van 4-5 jaar begonnen met prednison met een 10 dagen op/10 dagen af schema. Indien nodig voor het effect/vermindering van de bijwerkingen, wordt soms het schema aangepast of overgestapt op deflazacort. Meestal blijven ze dezen ook gebruiken na het verlies van loopfunctie, eventuele met aanpassingen in dosering. Er wordt momenteel onderzoek gedaan door het LUMC en UZ Leuven over de balans werking/bijwerkingen na het verlies van lopen en, erg belangrijk, de mening van de patiënten zelf.

Tot slot ging dr Niks in op de kostenaspecten van corticosteroïden. Momenteel zijn ze niet officieel geregistreerd, maar worden 'off-label' gebruikt. Ze zijn erg goedkoop. In de VS is echter gezien dat één middel nadat het wel officieel geregistreerd werd, enorm in prijs toenam. Er zijn zorgen dat dit ook bij andere varianten zou kunnen gebeuren.

[Fysiotherapie voor jong en oud](#)

Dr Menno van der Holst, Leids Universitair Medisch Centrum, is fysiotherapeut voor Duchenne patiënten tot 18 jaar. De slides van deze presentatie zijn [hier](#) te vinden alsmede het [verslag](#) van de vraag & antwoord sessie.

De belangrijkste doelen van fysiotherapie zijn het voorkomen van botbreuken, training van de spieren (vertraging van de afname van spierfunctie) en verbetering van de ademhaling. Voor het voorkomen van botbreuken worden rekoefeningen gedaan, kunnen spalken gebruikt worden en wordt goed gekeken naar de juiste positionering (sta- en zithouding).

Er wordt aangeraden om de Nederlandse Norm Gezond Bewegen te volgen. Dit houdt in dat je één uur per dag matig intensief beweegt en drie keer per week 20 minuten intensief. Dit is echter met name voor oudere patiënten niet altijd haalbaar. Daarom wordt aanbevolen twee à drie keer per week 25 minuten laag/matig intensief te trainen om het uithoudingsvermogen te verbeteren. Ook wordt aangeraden om de spierkracht te verbeteren door lage krachtbelasting (twee à drie keer per week 20-25 minuten; twee series van 20-25 herhaling)en. Het is heel belangrijk dat je op de juiste manier traint (vraag advies aan de

fysiotherapeut), niet te intensief traint en te weinig rust te nemen. Om de ademhaling te trainen is de richtlijn om twee tot drie keer per dag te Airstacken/Hoestmachine (LVR) te gebruiken en eventueel training van de kracht van de ademhalingsspieren.

De eisen en voorkeuren wat betreft fysiotherapie verschillen per ziektefase. In de vroeg ambulante (tot zeven jaar) is met name de motorische ontwikkeling belangrijk. In de laat ambulante ligt de nadruk op de loop- en stafunctie, armfunctie en juiste zit- en stahouding. In de vroeg non-ambulante is het behoud van armfunctie en ondersteuning van de longfunctie. In de laat non-ambulante wordt met name aandacht besteed aan de hand- en longfunctie en de meest comfortabele houding voor de patiënt.

De presentatie werd gevolgd door een [vraag & antwoordsessie](#). Jonge patiënten kunnen om hun uithoudings- en krachtfunctie te trainen zelf bijvoorbeeld fietsen of een loopfiets gebruiken. Ook is zwemmen een goede optie. Activiteiten die absoluut afgeraden worden zijn activiteiten waarbij grote excentrische (uittrekkende) krachten op de spieren komen, zoals trampoline springen en veel trap aflopen. Zolang ze zelf voldoende bewegen, is één keer per week fysiotherapie voldoende.

In Nederland wordt, om gewrichten waarvoor dit nodig is soepel te houden, aangeraden vijf à zes keer per week, twee keer per spiergroep 15 tot 30 seconden te rekken. Rektechnieken die aangeraden worden zijn te vinden in [filmpjes](#) op internet. Het nut van kortstondig rekken om spieren te verlengen is niet wetenschappelijk bewezen, maar in het geval van Duchenne kan het mogelijk wel helpen om bewegingsmogelijkheden te behouden.

Voor non-ambulante patiënten waarbij de armfunctie beperkt is, is het van belang dat de oefeningen niet alleen tijdens de fysiotherapiesessies gedaan worden, maar dat de fysiotherapeut ook instructies geeft om dit regelmatig thuis te herhalen. Ook is het bij het gebruik van armondersteuning belangrijk dat deze aan beide kanten gebruikt wordt om symmetrie te behouden, d.w.z. gelijkmatige belasting van beide armen.

Indien u nog extra vragen heeft, kunt u contact opnemen met Menno van der Holst via m.van_der_holst@lumc.nl.

[Blik op de toekomst](#)

Het congres werd afgesloten met een interactieve talkshow gepresenteerd door Gerrit Heijkoop en Elizabeth Vroom. Zij keken, tezamen met diverse onderzoekers, dokters en Duchenne patiënten,

terug op het festival en wierpen een blik op de toekomst voor het Duchenne veld in Nederland.

Dr Jos Hendriksen, Kempenhaeghe/MUMC, is expert op het gebied van Duchenne en het brein en vertelde over de herziene versie van zijn boek *De psychologie van Duchenne spierdystrofie*, dat binnenkort gepresenteerd wordt. Er wordt internationaal, en met name in Nederland, op het gebied van onderzoek en behandeling extra aandacht besteed aan de psychologische aspecten (gedrag, leerproblemen en angsten) van Duchenne. Ook wordt in Nederland gewerkt aan standaardisering van de behandeling hiervan.

Dr Imelda de Groot, RadboudUMC, is revalidatiearts. Ze is ruim 30 jaar werkzaam geweest in het Duchenne veld en neemt nu afscheid. In deze 30 jaar heeft ze veel zien veranderen op het gebied van de kennis van de ziekte, de behandeling en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Voor de toekomst is het belangrijk dat in ogenschouw genomen wordt dat er steeds meer volwassenen met Duchenne komen en de zorg/ondersteuning hierop aangepast wordt.

Met onderzoeker Annemieke Aartsma-Rus, LUMC, neuroloog Jan Verschuuren, LUMC, en Jos Hendriksen, Kempenhaeghe/MUMC, werd gesproken over de toekomst van het Nederlandse Duchenne veld. Er worden momenteel meerdere medicijnen getest in klinische studies en de hoop is dat er over vijf à tien jaar enkele van deze op de markt zullen zijn (zie ook de eerdere [presentatie](#) van Aartsma-Rus). Qua onderzoek speelt Nederland een grote rol. Er is een goede infrastructuur, er wordt veel samengewerkt tussen centra en er is een betrokken patiëntenvereniging. Daarnaast is het erg belangrijk om te leren van resultaten en fouten uit het verleden. Daarom wordt er extra aandacht besteed aan de verspreiding van negatieve resultaten (er komt onder andere een speciale tijdschrift editie waarin deze gepubliceerd kunnen worden) en het verifiëren van eerder aangetoonde effecten. Ook moet er gewerkt worden aan standaardiseringen van uitkomstmaten, met name op het gebied van psychologie. Een andere uitdaging voor de toekomst is het zorgen dat Duchenne patiënten een volwaardige positie in de maatschappij kunnen bekleden, onder andere door het gebruik van (virtuele) hulpmiddelen.

De uitzending werd afgesloten met Bart van Riet, een 40-jarige man met Duchenne en initiatiefnemer van de [Duchenne 40](#), een actie om geld op te halen voor Duchenne door op 12 september 40 km te fietsen of rolstoelen.