

PRESENTATION

Gentherapie, corticosteroiden & botdichtheid

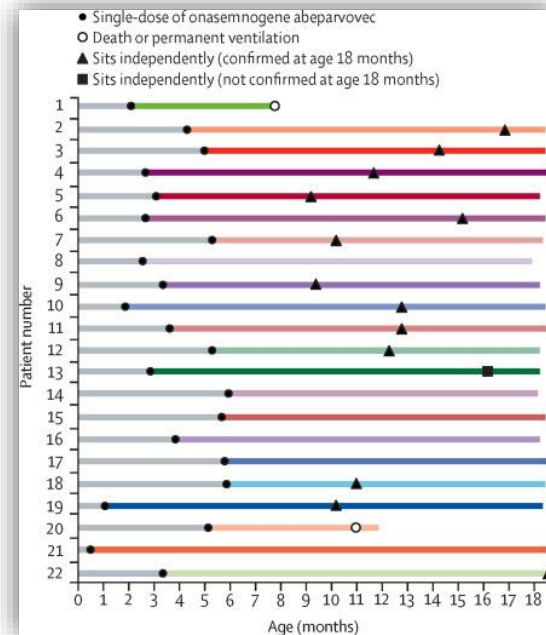
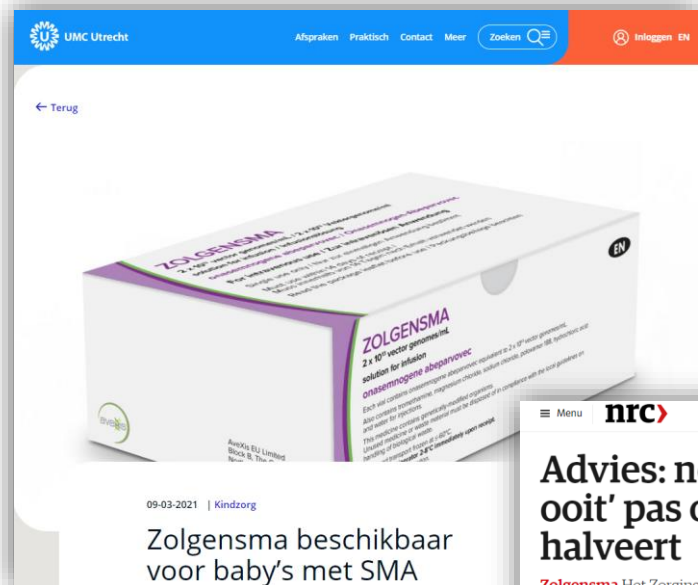
Update

Erik Niks - kinderneuroloog

DUCHENNE FESTIVAL 2021



Succes bij spinale spieratrofie (SMA) bij kinderen...



Gentherapie – verschillen tussen genen

SMN gen: 20.000 baseparen -> 294 aminozuren

DMD gen: 2,4 miljoen baseparen -> 3685 aminozuren

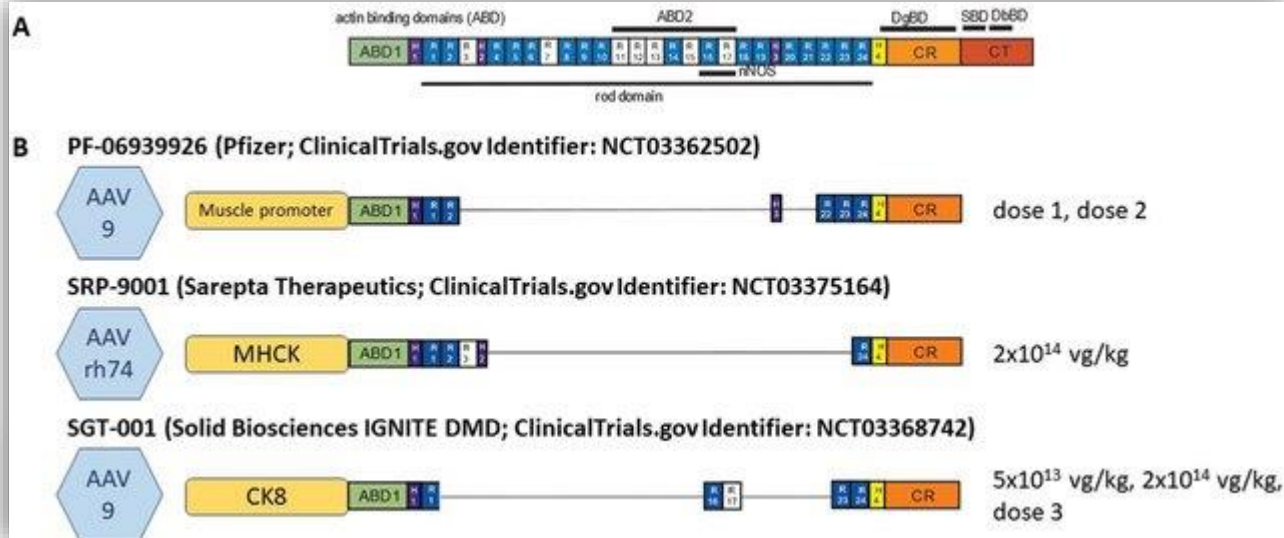
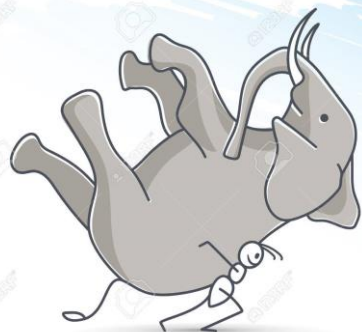
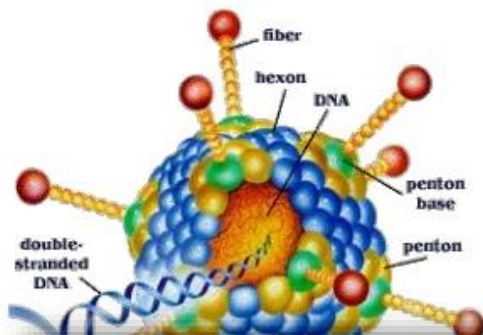
SMN1 gene^{3,6,7}

The *SMN1* gene is located on chromosome 5q13d

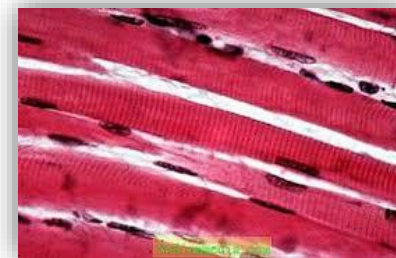
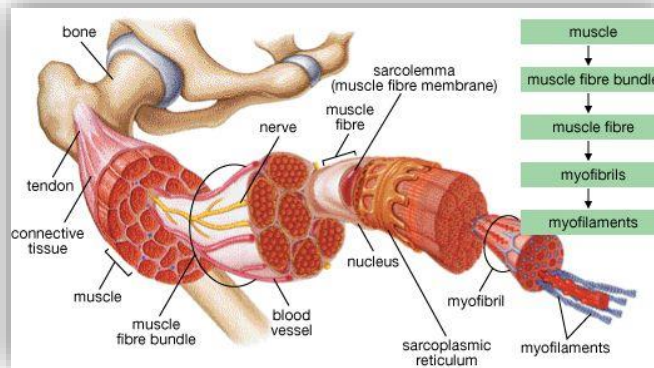
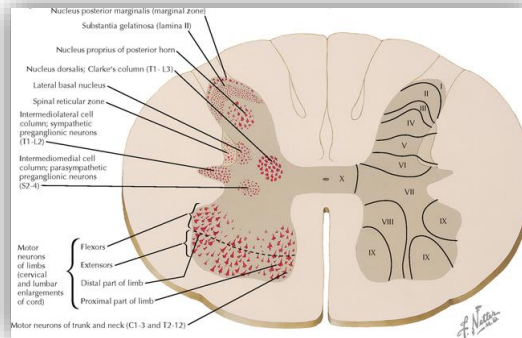
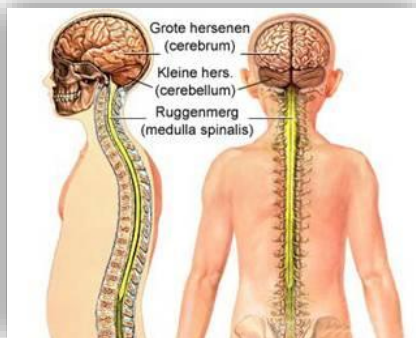


Gentherapie – verschillen tussen genen

ADENOVIRUS



Gentherapie – waar moet het naartoe



Gentherapie – invloed van leeftijd

Veel virus: wat betekent $3 \text{ maal } 10^{14}$ partikels per kg?

12 jaar -> gewicht 42 kg

Dikte 1 Euro = 2,33 mm

Stapel Euro's = 29,358 miljoen km = > 38 keer op en
neer naar de maan...



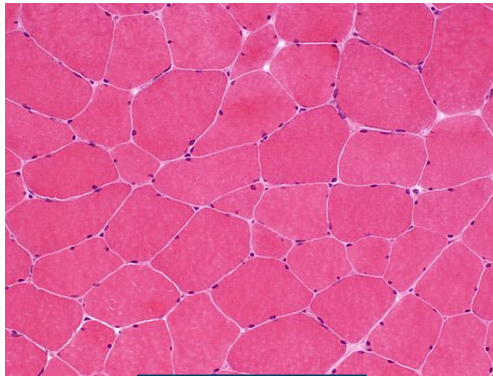
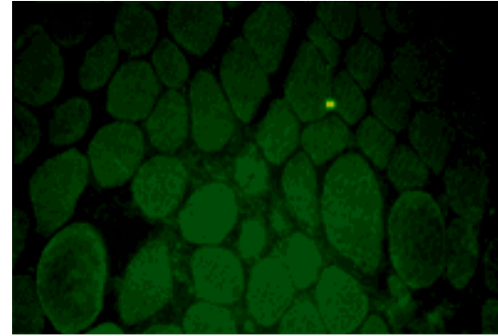
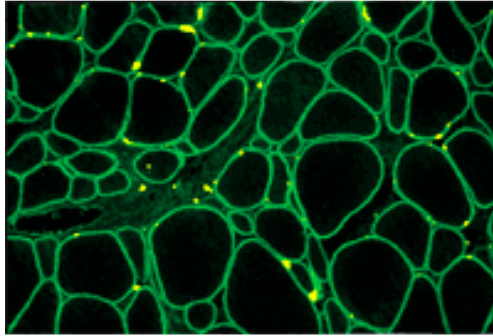
Pfizer plant open-label trial in rolstoelfase, oa in Nederland.

Uitkomstmaten:

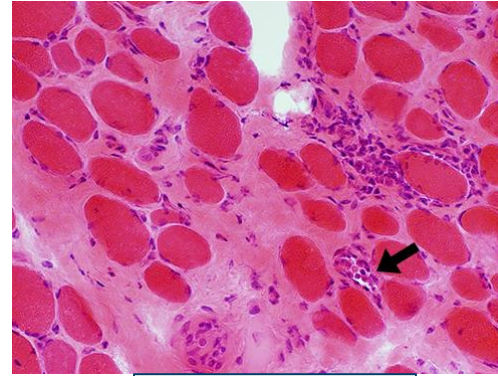
1. Veiligheid
2. Uitkomst spierbiopt en functie

Dagelijks corticosteroiden...

Hoe ziet de spier eruit bij Duchenne

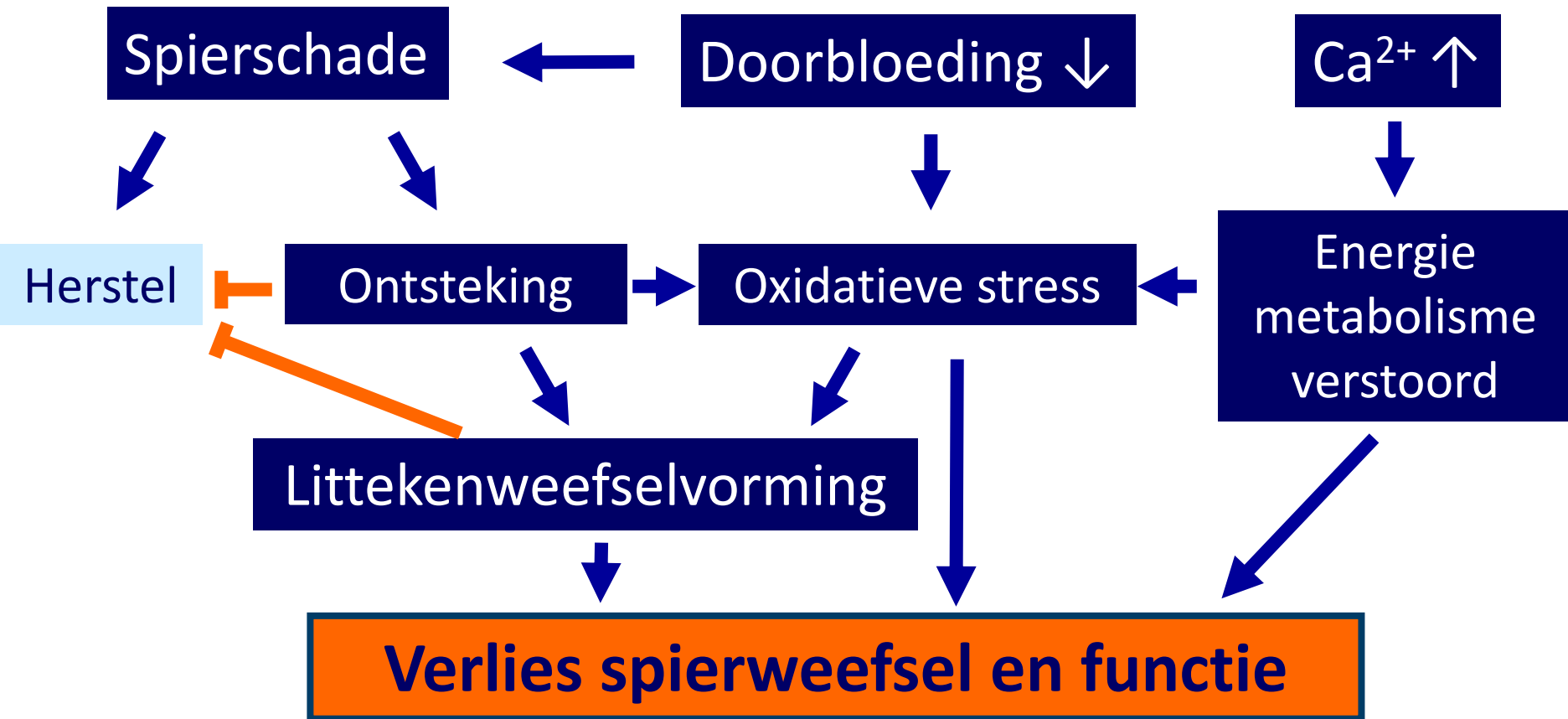


Normaal



Dystrofisch

Ontsteking is een onderdeel van het probleem



Ontsteking of infectie?

Bij infectie is de ontsteking bedoeld om bacterien of virussen te bestrijden
Ontsteking zonder infectie is een reactie op andere (onbekende) prikkels

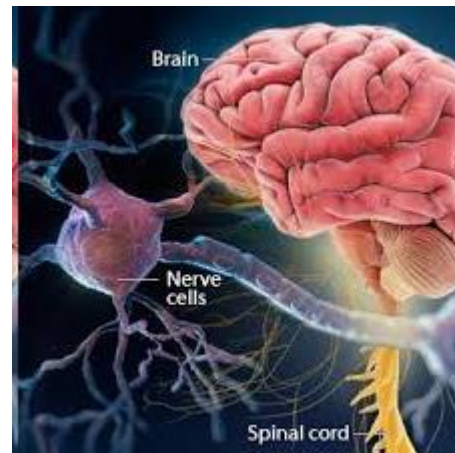
Astma



Reuma



Eczeem



Multiple sclerose

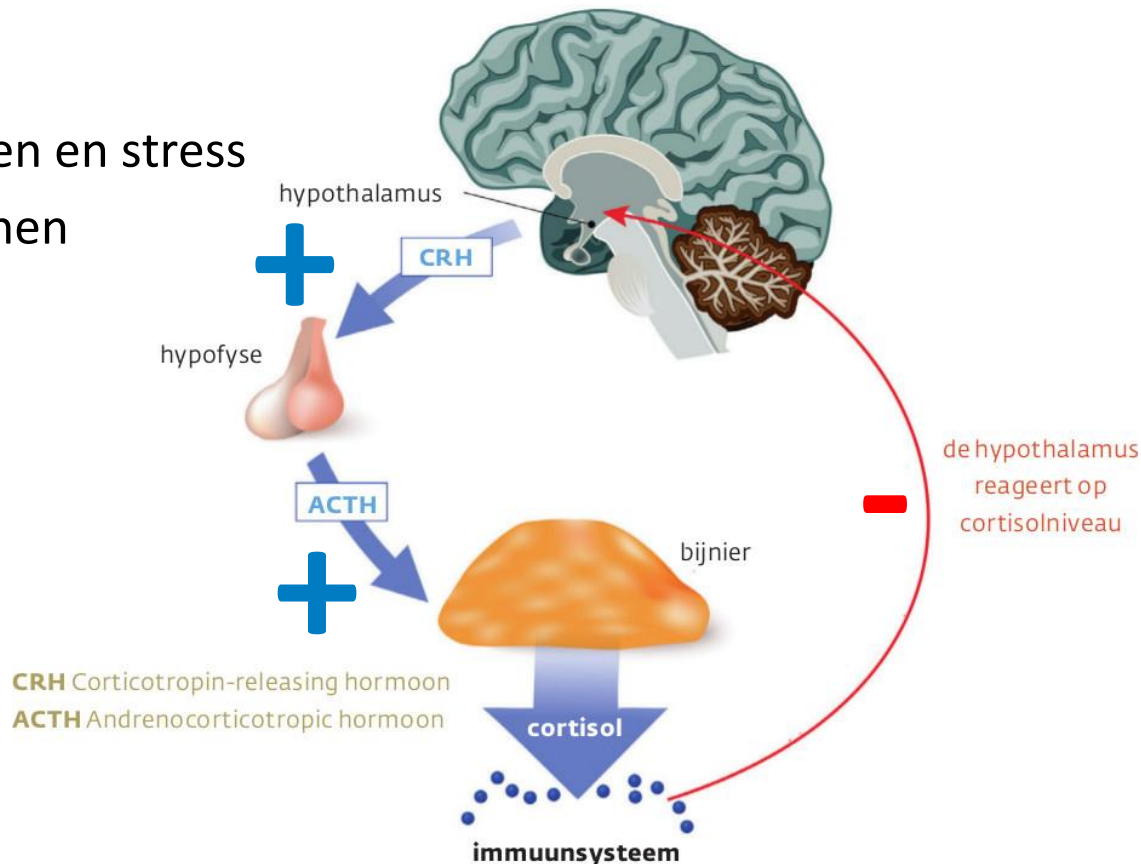
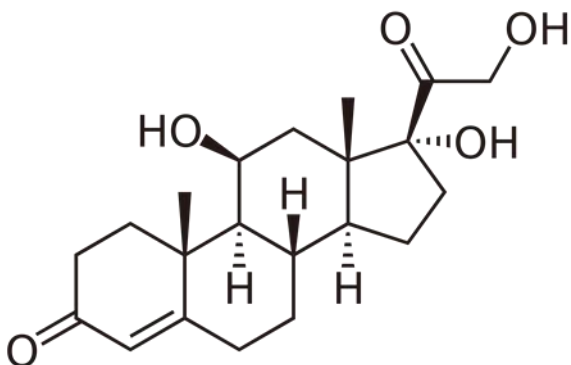
Prednison is afgeleid van cortisol

Gemaakt in de bijnier

Normaal gemaakt bij ontwaken en stress

Aangestuurd vanuit de hersenen

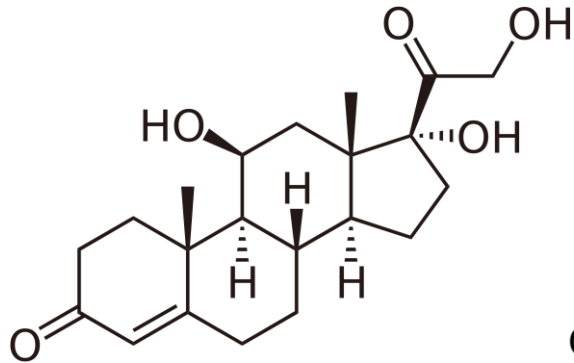
Negatieve terugkoppeling



Cortisol – Predniso(lo)n – Deflazacort



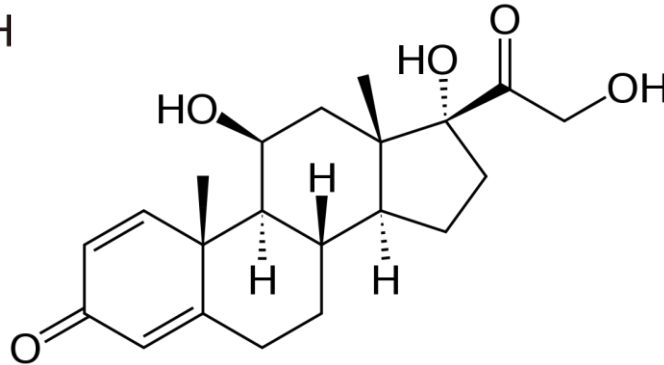
KWIK



cortisol



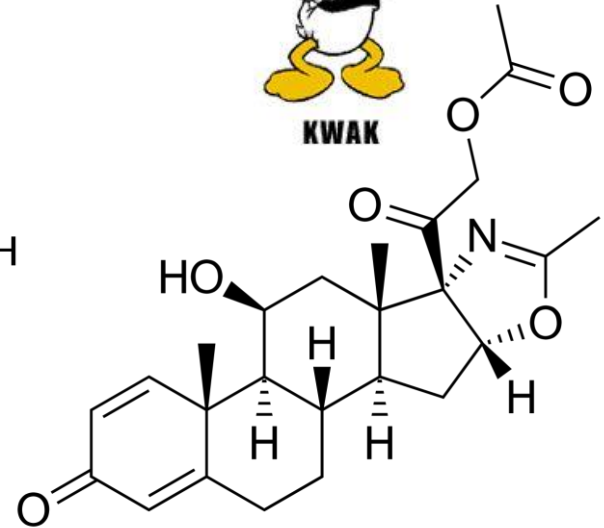
KWEK



prednisolon



KWAK



deflazacort

Gebruik van corticosteroïden bij Duchenne

SUMMARY OF PREDNISONE TRIAL IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Patient	Initial age	Duration of treatment (mo.)	Improvement of		Late worsening†	Side-effects‡	% fall in C.P.K. at 3-10 wk.
			Activities*	Muscle strength*			
1	6 yr.	28	++	++	±	Slight hyperactivity	6
2	4 yr. 6 mo.	28	++	+	0	Slight hyperactivity	50
3	8 yr. 6 mo.	12	+	+	+	0	72
4	9 yr. 2 mo.	28	++	++	0	0	60
5	6 yr.	12	+	Not testable	0	Hyperactivity	61
6	8 yr. 6 mo.	12	++	++	+	Gastritis, weight gain	66
7	8 yr. 8 mo.	7	+	Not evaluated	0	0	3
8	10 yr.	3 wks.	0	0	0	0	..
9	10 yr. 6 mo.	3.5	+	++	0	0	45
10	3 yr. 6 mo.	28	++	++	0	0	16
11	3 yr.	28	++	+ (? reliable)	0	0	52
12	6 yr.	28	++	+	+	0	53
13	10 yr. 2 mo.	5	++	++	0	0	+30
14	8 yr.	28	+	++	±	0	48

* Walking, running, climbing stairs, and so on.

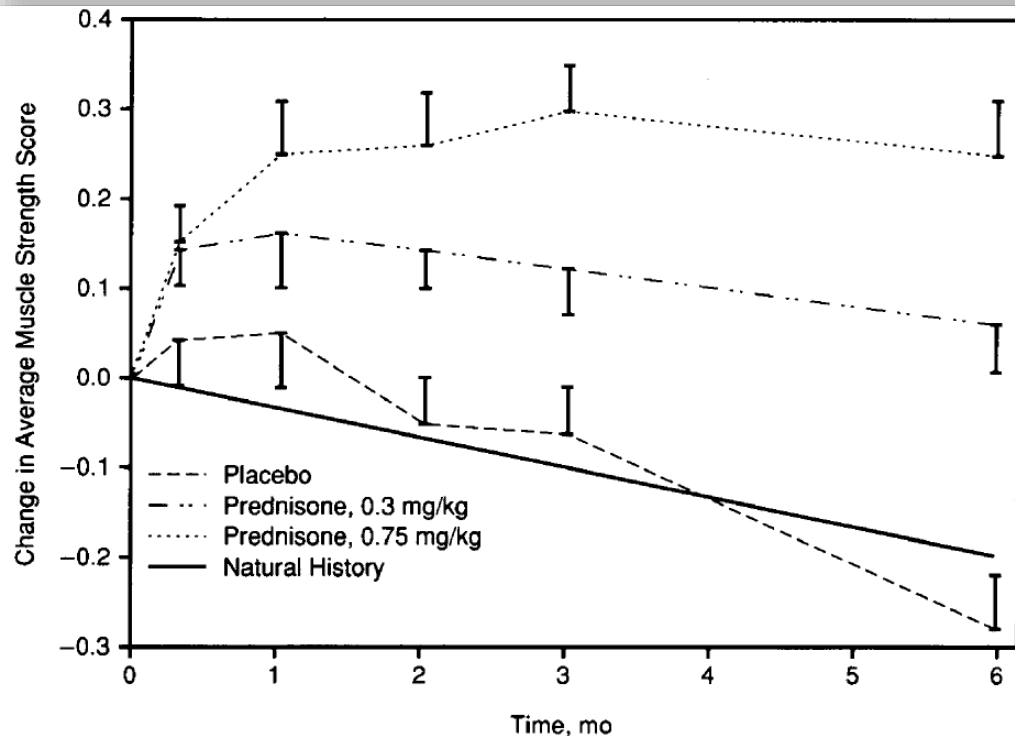
† While on prednisone.

‡ Other than cushingoid facies.

0 = No quantitative change.

+ = Consistent improvement in dynamometry, or M.R.C. rating (less than 1 grade).

++ = Improvement of 1 M.R.C. grade in 2 major muscle groups.



Prednisone in Duchenne Dystrophy

A Randomized, Controlled Trial Defining the Time Course and Dose Response

Na 10 dagen bleek er al verschil in kracht tussen wel of niet prednison

EDITORIAL

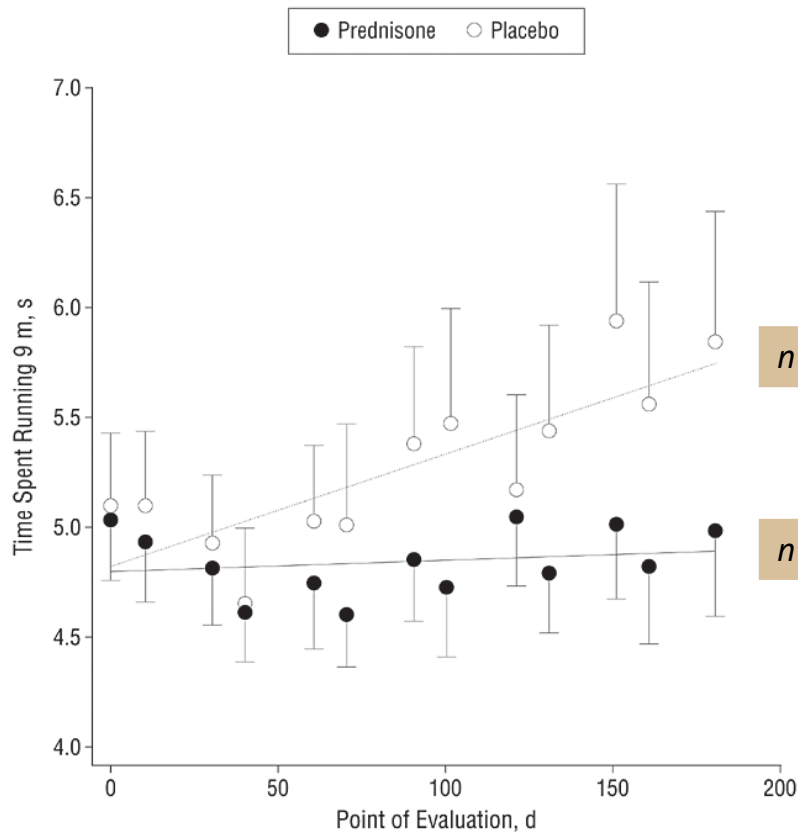
PREDNISONE IN DUCHENNE DYSTROPHY

Snelle verbetering binnen 10 dagen
Afwisselend schema beter?

- > minder bijwerkingen
- > bijnier kan herstellen

Ways will also have to be found to avoid the side-effects of prolonged steroid therapy, which may still outweigh the benefits. In view of the apparently rapid response in muscle strength within a matter of 10 days on a relatively low dosage regime, one possible approach would be a low dosage pulsed therapy, with short repeated periods of low dosage daily steroids, with intervals of no treatment in between. The periods of treatment would have to be short enough to avoid adrenal suppression and associated difficulty in withdrawing the drug.

Oorsprong van het 10 dagen op en 10 dagen schema



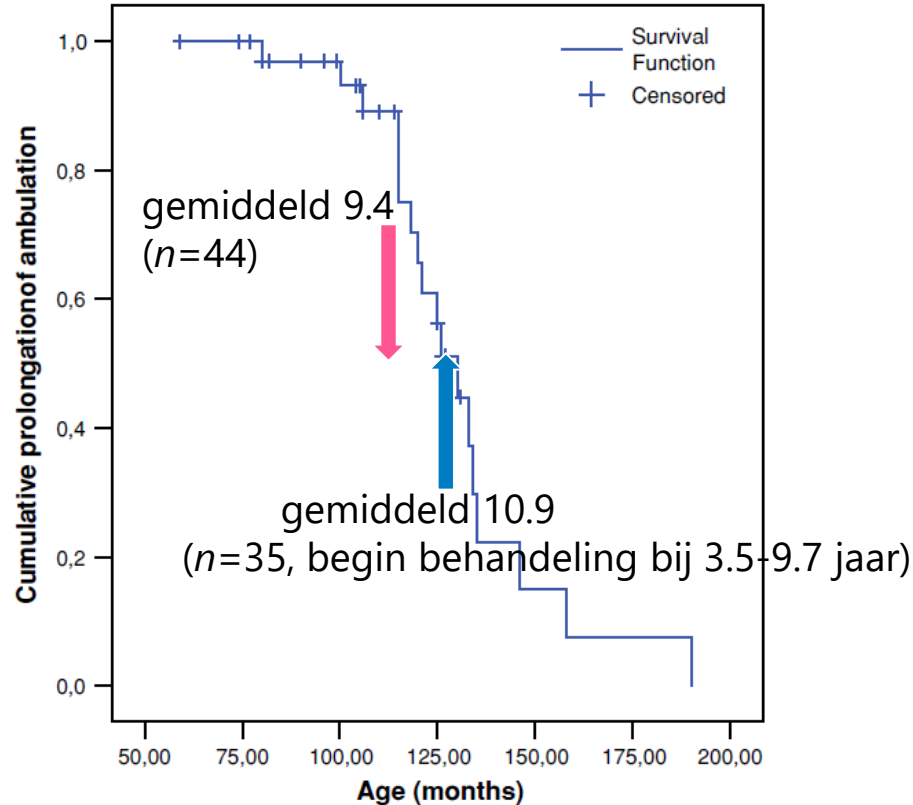
- 10 dagen op en 20 dagen af
- Aan het einde van de off periode toename van klachten

$n = 10: +0.81 \text{ s}$

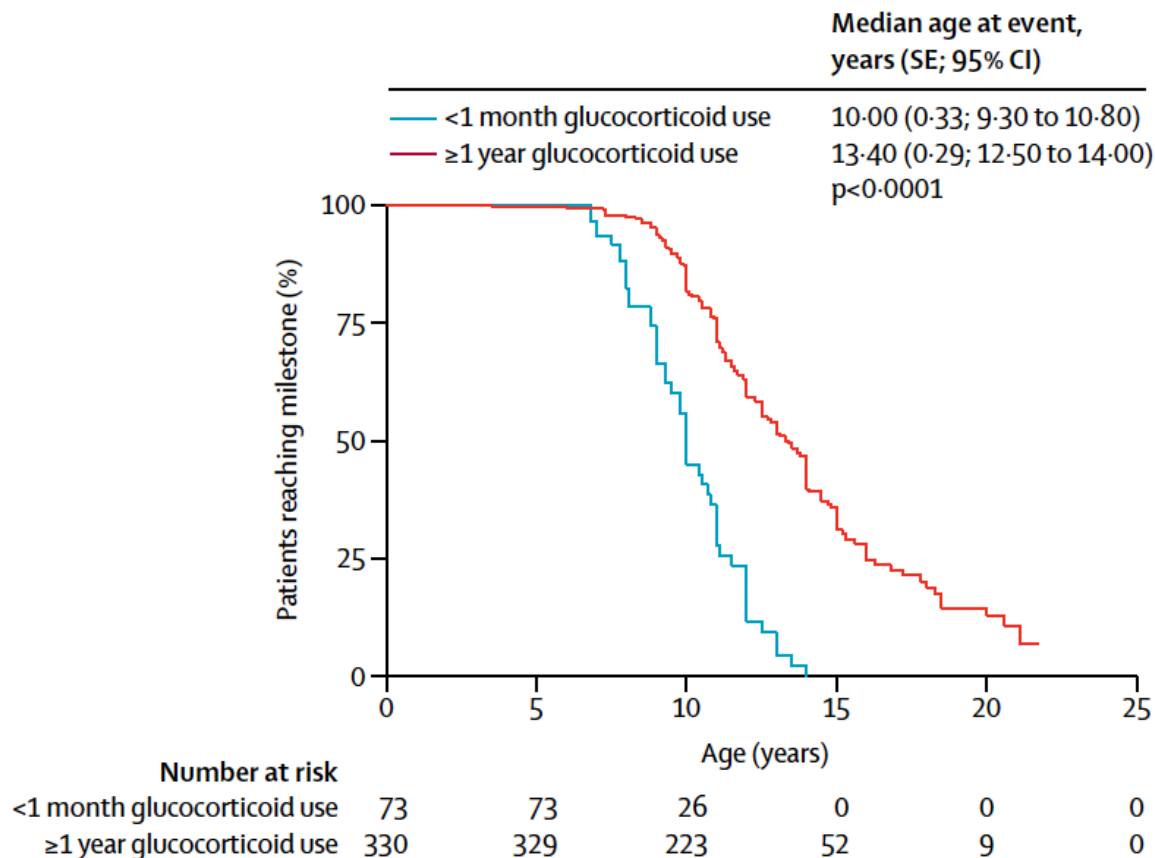
$p = 0.005$

$n = 7: +0.08 \text{ s}$

Het 10/10 schema in Nederland



Effecten op het lopen

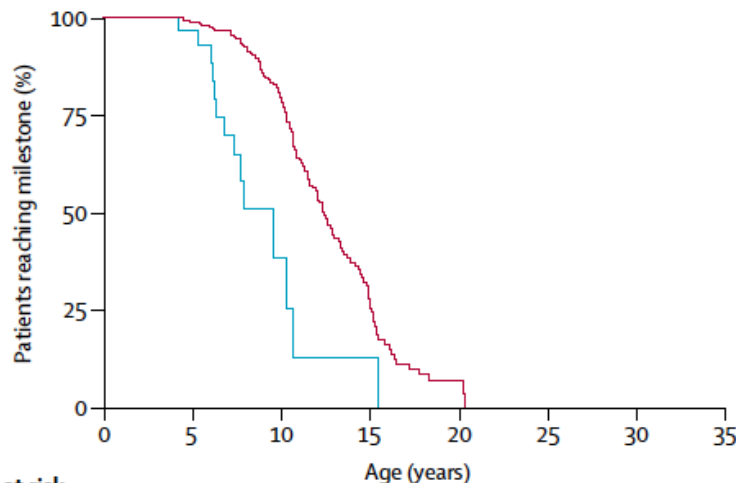


Effecten op de armfunctie

A Age at loss of full overhead reach (without compensation)

Median age at event,
years (SE; 95% CI)

<1 month glucocorticoid use	9.56 (1.27; 6.83 to 10.68)
≥1 year glucocorticoid use	12.40 (0.32; 11.55 to 13.31)
p=0.0080	

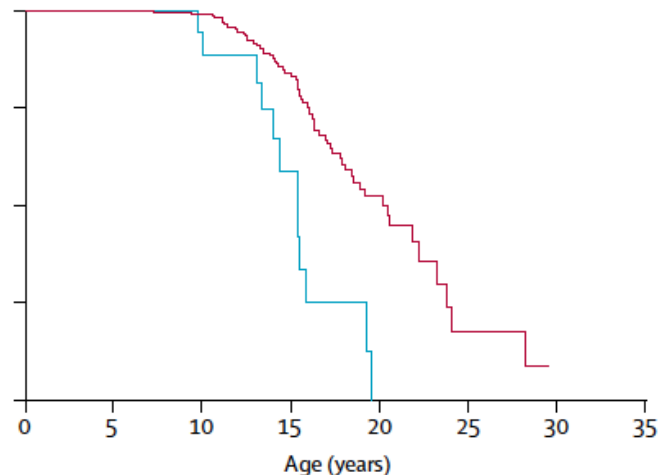


Number at risk									
<1 month glucocorticoid use	30	29	3	1	0	0	0	0	
≥1 year glucocorticoid use	211	209	125	24	2	0	0	0	

B Age at loss of unweighted hand-to-mouth function (retained hand function)

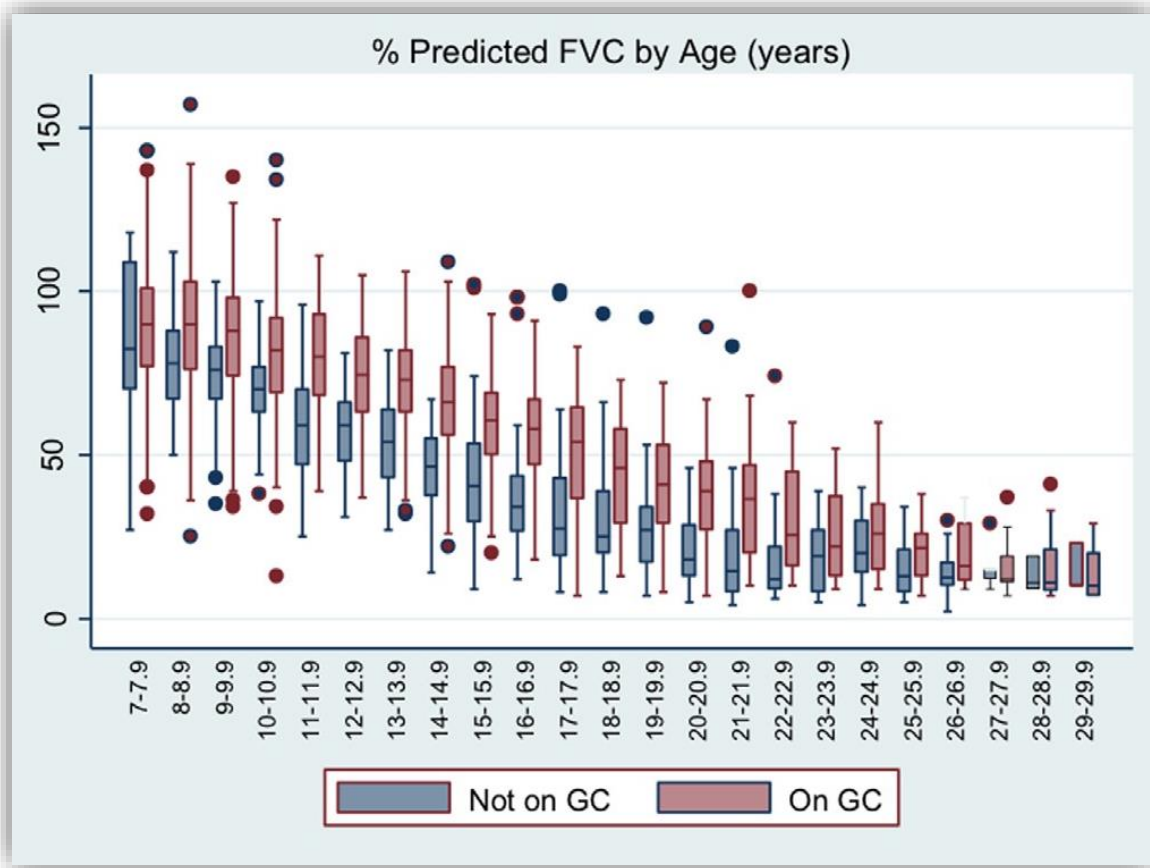
Median age at event,
years (SE; 95% CI)

<1 month glucocorticoid use	15.41 (0.85; 13.39 to 19.30)
≥1 year glucocorticoid use	20.48 (1.03; 18.06 to 23.27)
p=0.0113	

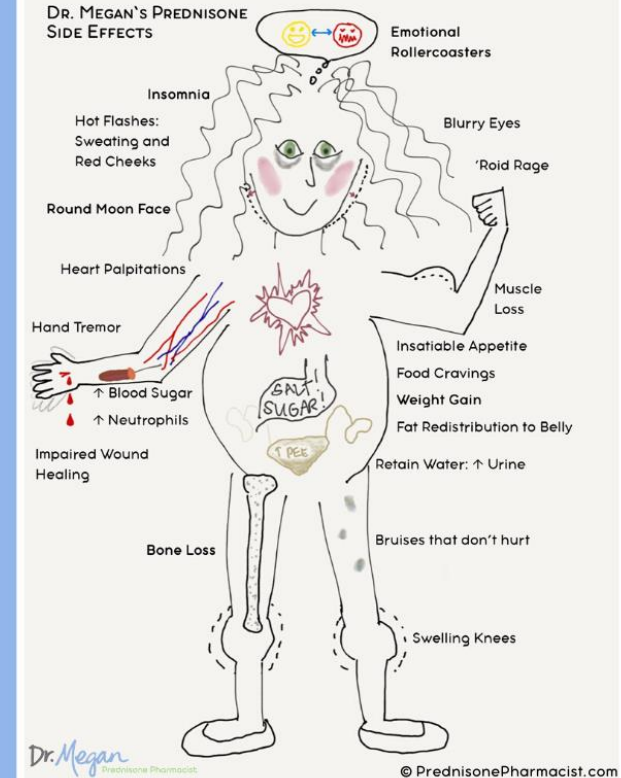


Number at risk									
<1 month glucocorticoid use	43	43	16	7	0	0	0	0	
≥1 year glucocorticoid use	297	296	219	104	23	3	0	0	

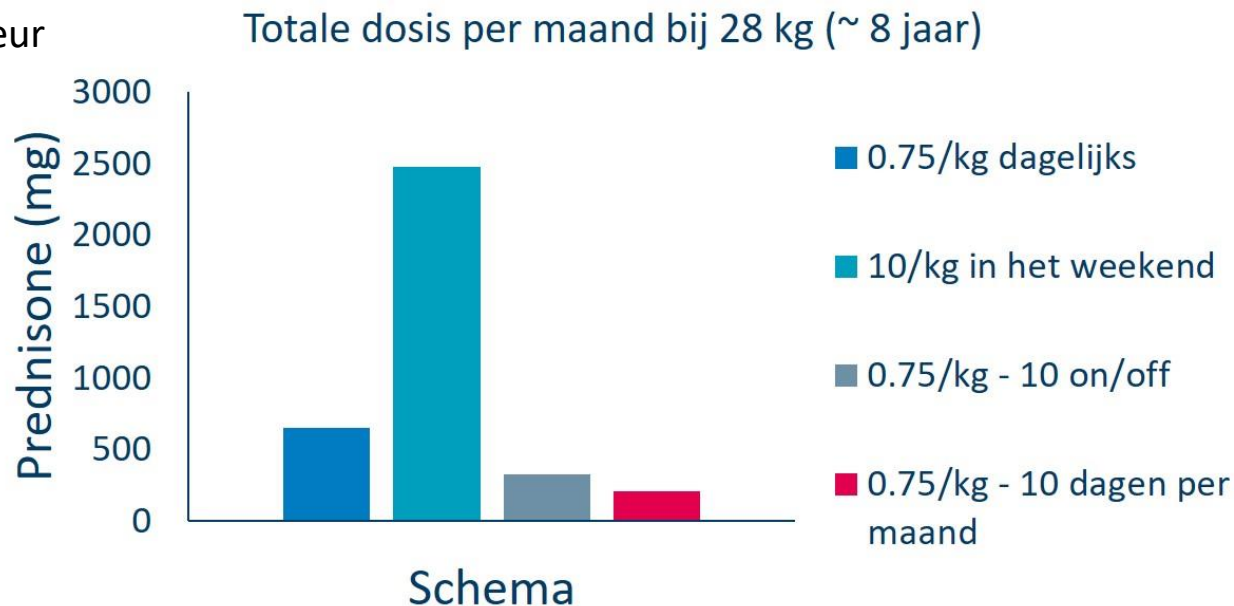
Effecten op de longfunctie



- Groei
 - Eetlust - Gewichtstoename
 - Verminderde lengtegroei
 - Latere puberteit
 - Botontkalking
- Hersenen
 - Gedrag
 - Slaap
- Lange termijn
 - Bloeddruk
 - Glucose – vooral bij volwassenen?
 - Cataract



- Dagelijks corticosteroiden aangeraden: 0,75 mg/kg PRED of 0,9 mg/kg DFL
- Hoge dosis in het weekend mogelijk alternatief: 10 mg/kg op zaterdag en zondag
- Niet genoemd:
 - Welke soort heeft voorkeur
 - Optie 10/10
 - Beginleeftijd



Is er verschil in effect

Literatuurstudie bij het maken van de Nederlandse richtlijn

Nog geen trials die direct vergelijken

-> FOR-DMD trial: onderzoek bij jongens van 4-7 jaar

Dagelijks deflazacort vergeleken met dagelijks prednison:

Mogelijk langer lopen

Onduidelijk effect op ademhaling, hartfunctie en scoliose

Dagelijks prednison vergeleken met on/off prednison

Onduidelijk effect op lopen

Onduidelijk effect op ademhaling, hartfunctie en scoliose



Is er verschil in bijwerking

Dagelijks deflazacort vergeleken met dagelijks prednison:

Waarschijnlijk minder lengte groei -> reden voor langer lopen?

Mogelijk meer botbreuken

Dagelijks prednison vergeleken met on/off prednison

Waarschijnlijk meer gewichtstoename en minder lengte groei

Altijd bijnierinsufficiëntie

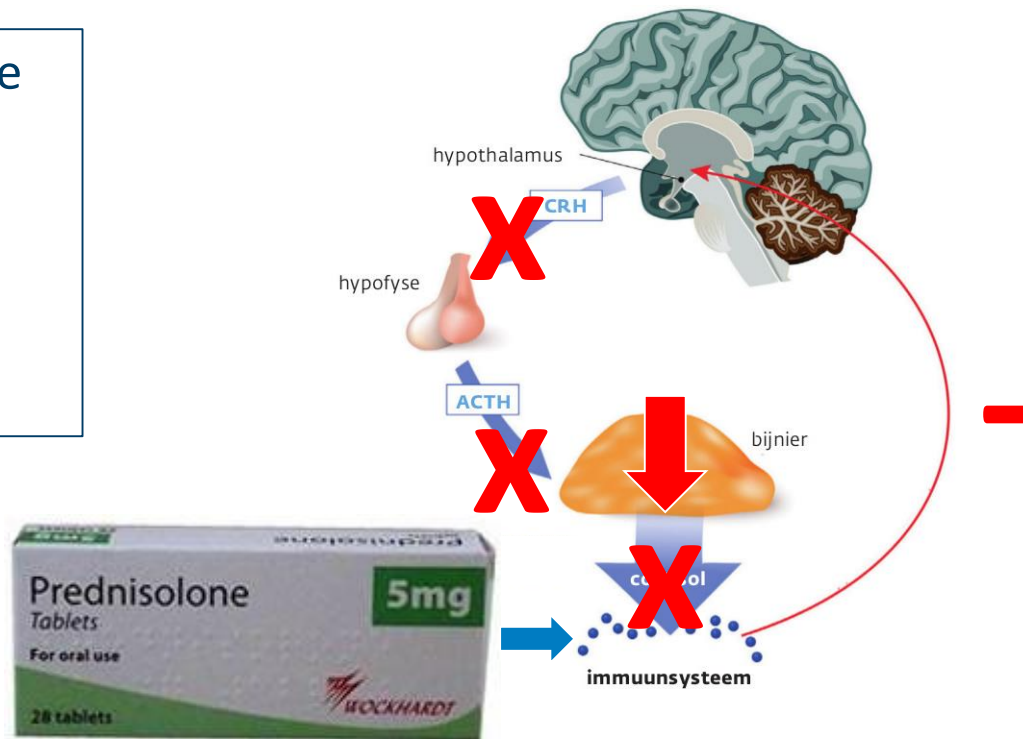


Onderdrukking van de bijnier

Bij lichamelijke stress onvoldoende eigen cortisol productie:

- Maagdarminfecties
- Hoge koorts
- Ernstige ongelukken
- Grote operaties

Zeker bij dagelijkse dosering
Mogelijk bij on/off



Zorgverleners:

Centrum voor Thuisbeademing
Ziekenhuis:

Telefoonnummer:

• Kantooruren:

• Buiten kantooruren:

Spierziekten Centrum Nederland:
Ziekenhuis:

Afdeling:

Telefoonnummer:

Voor meer informatie:

www.duchenneexpertisecentrum.nl

Telefoonnr. LUMC 071 – 52 97 950

Telefoonnr. Radboudumc: 024 – 31 64 892

(ma-vr: 9.00 – 17.00)

In samenwerking met:



SPIERZIEKTEN
CENTRUM
NEDERLAND



SPIERZIEKTEN
NEDERLAND



SOS

Medische
informatiekaart

Ik heb de spierziekte:

Duchenne spierdystrofie

 **Federatie
Medisch
Specialisten**

Richtlijndatabase

[RICHTLIJNEN](#) [ZOEK](#) [NIEUWS](#) [INSTRUCTIES](#) [OVER](#) [CONTACT](#)

 [LOG IN](#) [COVID-19](#)

[← Terug naar zoekresultaten](#)

Duchenne spierdystrofie (DMD)

[+ VOLGEN](#)

Initiatief: VRA Aantal modules: 14

[Bijlagen](#) [Download richtlijn](#)

Duchenne spierdystrofie (DMD)

Zoeken binnen deze richtlijn 

Alles openklappen 

1. Startpagina
2. Corticosteroïden
3. Fysieke training

Startpagina - Duchenne spierdystrofie

Beoordeeld: 12-02-2021

Wat is nieuw?	Publicatiedatum
Startpagina - Duchenne spierdystrofie	31-03-2021
Corticosteroïden bij DMD	31-03-2021
Fysieke training bij DMD	31-03-2021
Ademhalingstraining en longvolume recruterende technieken bij DMD	31-03-2021
Kouw en elektrische therapie bij DMD	31-03-2021

- Start met steroiden rond de leeftijd van 5 jaar
- Start bij voorkeur met prednison.
- Gebruik een dosering van 0,75 mg/kg/d voor prednison met een maximum van 30 mg per dag en 0,9 mg/kg/d voor deflazacort met een maximum van 36 mg per dag.
- Start met een intermitterend schema vanwege de lagere levenslange exposure en bijkomende bijwerkingen. Geef de corticosteroïden bij voorkeur in de ochtend.
- Evalueer met de patiënt en/of zijn ouders/verzorgers jaarlijks het schema en de dosering.

Onderzoek naar balans op lange termijn



Passende zorg

→ Spoedzorg bij Duchenne

→ Voor de huisarts: informatie over Duchenne spierdystrofie

[Bekijk alle passende zorg](#)

Richtlijnen voor Duchenne spierdystrofie

In januari 2018 is een update van de internationale multidisciplinaire richtlijn in drie delen gepubliceerd in het Engelstalige tijdschrift Lancet Neurology. Het Duchenne Centrum Nederland heeft samengewerkt met professionals en patiënten vertegenwoordigers om deze richtlijn toe te passen in het Nederlandse zorgbestel.

De Nederlands zorg richtlijn voor Duchenne

Hierbij zijn er twee trajecten gevolgd.

↓ [Cardiale zorg voor Duchenne spierdystrofie](#) (437 KB)

↓ [Endocrinologie en zorg voor botten bij Duchenne spierdystrofie](#) (559 KB)

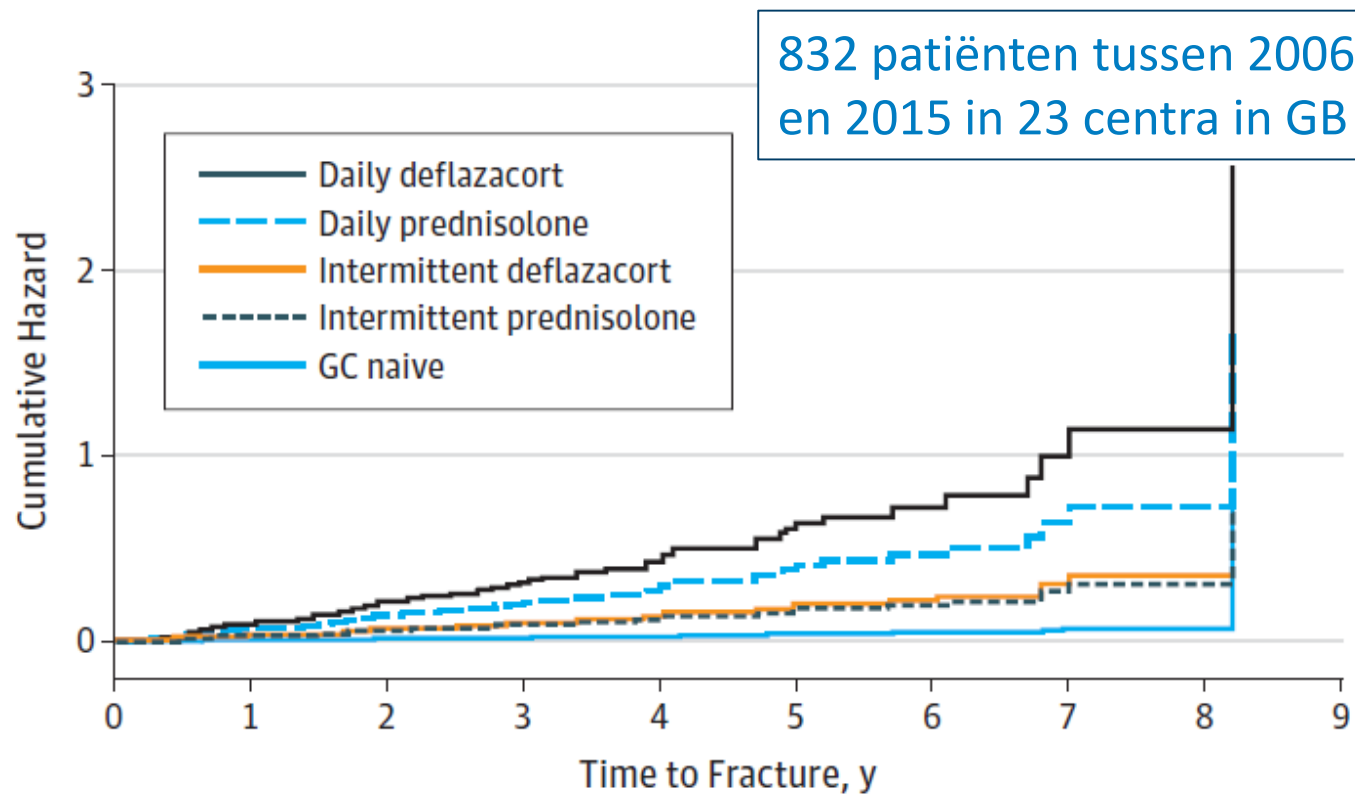
↓ [Orthopedische en Chirurgische zorg Duchenne spierdystrofie](#) (422 KB)

↓ [Zorg voor voeding en maagdarm problematiek bij Duchenne](#) ()

- Tot 50% van de jongens met Duchenne krijgt te maken met botbreuken
 - Lange pijpbeenderen (armen en benen)
 - Inzakking van rugwervels
- Vitamine D dagelijks gebruiken (400 Internationale Eenheden = 10 microgram)
- Vitamine D gehalte in bloed jaarlijks controleren
- Controleer de botdichtheid met DEXA scan
- Controleer de rugwervels met een zijwaartse foto



Effect op de botten



Vamorolone

Lijkt op prednison wat betreft de chemische structuur

Lijkt op prednison wat betreft remming van ontsteking

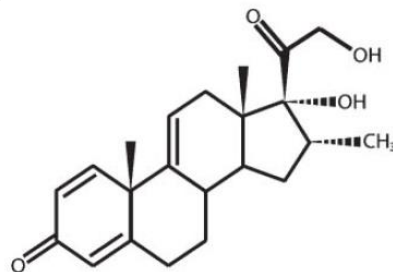
Bindt niet aan DNA in de celkern -> minder bijwerkingen?

Klinische trial bij jongens van 4-7 jaar

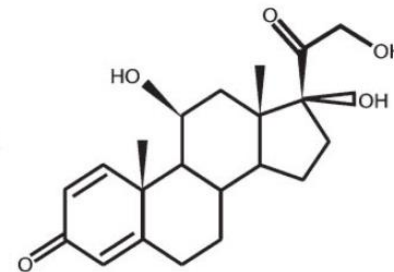
VISION-DMD



HORIZON
2020



VBP15



Prednisolone

Vamorolone trial

4 groepen in eerste periode van 24 weken:

Vamorolone 2 mg/kg/d

Vamorolone 6 mg/kg/d

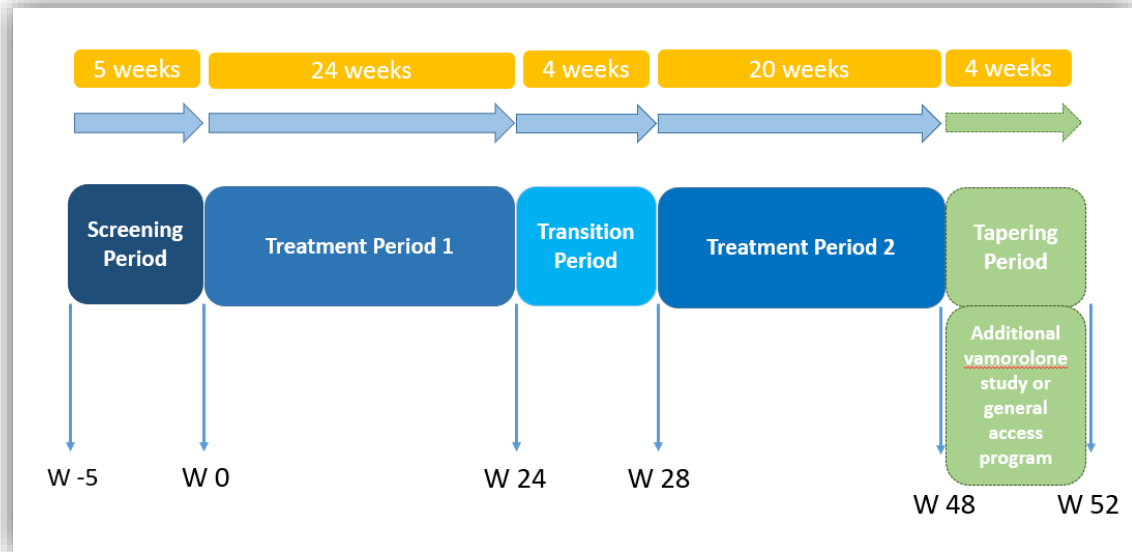
Prednison 0,75 mg/kg/d

Placebo

2 groepen in tweede periode

Vamorolone 2 mg/kg/d

Vamorolone 6 mg/kg/d



Na 24 weken significant verschil tussen vamorolone en placebo:

Time to stand

6 minutes walking test

10 meter run test

Nog niet gepubliceerd

Vergelijking met prednison?

Lange termijn?



Santhera and ReveraGen Announce Positive and Statistically Highly Significant Topline Results with Vamorolone in Pivotal VISION-DMD Study

June 01, 2021 01:00 ET | Source: Santhera Pharmaceuticals Holding AG

**VRAGEN EN
ANTWOORDEN**

**PUCHT
FESTIVALE**