

PROTOCOL 'Endocrinologie en Botten voor Duchenne spier dystrofie'

Inleiding

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een progressieve spierziekte die wordt veroorzaakt door een out-of-frame mutatie in het dystrofine gen. Langdurig glucocorticoïd gebruik en de progressieve spierzwakte hebben nadelige effecten op de botsterkte. DMD is daarom geassocieerd met een verhoogd risico op botbreuken. Deze fracturen kunnen na een trauma maar ook spontaan ontstaan, en zowel in de lange pijpbeenderen als in de wervels. Wervelinzakkingen kunnen rugpijn veroorzaken maar ook asymptomatisch zijn. Ze zijn voorspellend voor het optreden van toekomstige fracturen (ref 2-5). Naast botbreuken zijn er endocriene complicaties zoals gewichtsproblemen, groeiachterstand, vertraagde puberteit en de kans op het optreden van bijnierinsufficiëntie als gevolg van het gebruik van corticosteroiden. Pubertas tarda is een frequent verschijnsel bij Duchenne en heeft mogelijk negatieve gevolgen voor het psychosociaal welbevinden en botdichtheid op lange termijn.

Doelgroep

Het protocol Endocrinologie en Botten is een initiatief van het Duchenne Centrum Nederland (DCN) en is geschreven als aanvulling op de landelijke medisch-specialistische richtlijn Duchenne spierdystrofie, te vinden in de richtlijnen database van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Dit protocol sluit aan op het protocol Orthopedie en Chirurgie en is met name geschreven voor de kinderartsen, (kinder)neurologen, (kinder)endocrinologen en internisten in Nederland die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met Duchenne spierdystrofie. Aangezien zorg voor Duchenne een multidisciplinaire benadering vereist, kan deze richtlijn ook voor andere (para)medici en huisartsen van waarde zijn.

Doel

Doel van dit protocol is uniforme en optimale zorg voor patiënten met DMD in Nederland. De aanbevelingen rondom endocrinologie en botten zijn gericht om de kwaliteit van leven van patiënten met DMD te maximaliseren door (1) het behoud van gezonde botten, (2) het vroegtijdig detecteren van osteoporose en (wervel)fracturen, (3) het monitoren van de groei en puberteitsontwikkeling, (4) het vroegtijdig identificeren en diagnosticeren van hormonale tekortkomingen, (5) zo nodig, het geven van endocriene hormonale vervangende therapie en (6) het voorkomen van complicaties als gevolg van bijnierinsufficiëntie

Aanbevelingen

Voor alle fases, zowel ambulante als non-ambulante

Patiënt en verzorgers dienen goed geïnformeerd te worden over de symptomen van bijnierinsufficiëntie en hoe deze te bestrijden. Zie verder kopje **Bijnier insufficiëntie**, onder behandelingen.

Onderzoek en metingen

- Informeer **jaarlijks** naar rugpijn, fractures en calcium- en vitamine D inname.
 - Omdat bij glucocorticoïd gebruik de opname van calcium in de botten uit voeding en terugsorptie door de nier suboptimaal is, wordt naast Vitamine D ook de inname van extra calcium (middels voeding of tabletten) geadviseerd#.
 - Advies Calcium: Tenminste 500 mg (3 zuivel producten) per kind per dag
 - Advies Vitamine D: Tenminste 400 IE per kind per dag, eventueel aan te passen op grond van jaarlijkse bepaling van het 25 OH vitamine D gehalte in bloed

Zie [module corticosteroiden](#) uit de medische specialisten Duchenne richtlijn.

- Verricht **tweemaal per jaar** een lengte meting om behandelbare (secundaire) groeipathologie tijdig op te sporen. [Zie figuur 3](#)
 - Ambulant: standaard lengte meting (zonder schoenen) naast de geschatte lengte middels bepaling van de [ulna lengte](#) van de linkerarm, volgens de formule: Lengte = $4,605 \times \text{ulna lengte (cm)} + 1,308 \times \text{leeftijd (1 decimaal)} + 28,003$.
 - Non-ambulant: geschatte lengte middels bepaling van de ulna lengte van de linkerarm. *Maximale leeftijd is 18 jaar! Indien ouder dan 18 bij leeftijd 18,0 invullen.*
- Bepaal de puberteitsstadiëring volgens Tanner **vanaf 14 jaar jaarlijks** . **Pubertas tarda is hierbij gedefinieerd door een** prepuberaal testisvolume (< 4 ml) vanaf leeftijd van 14 jaar en ouder
- Verricht een laterale röntgenfoto van de thoracolumbale wervelkolom voor de beoordeling van inzakkingsfracturen. Dit kan ook in de vorm van een laterale Vertebral Fracture Assessment (VFA) middels DEXA
 - Jaarlijks bij patiënten die **wel** corticosteroiden gebruiken
 - Tenminste elke 3 jaar bij patiënten die **geen** corticosteroiden gebruiken
 - Bij nieuwe pijn in de rug
- Verricht een DEXA scan voor de botdichtheid van de lumbale wervelkolom
 - Tenminste elke 2 jaar bij patiënten die **wel** corticosteroiden gebruiken
 - Elke 3 jaar bij patiënten die **geen** corticosteroiden gebruiken
- Analyseer de bloedwaardes:
 - **Jaarlijks** serum 25 OH vitamine D, calcium, fosfaat, albumine, magnesium, alkalisch fosfatase, PTH
 - **bij pubertas tarda** (vanaf 14 jaar) serum LH, FSH en testosteron

Behandelingen/Interventies

Groeiachterstand

- Groeihormoon therapie (in afwezigheid van GH deficiëntie) is niet effectief en wordt derhalve afgeraden bij Duchenne patiënten.

- Overleg met een kinderendocrinoloog in geval van onderstaande bevindingen. Daarnaast is het advies om tenminste eenmalig consensus diagnostiek kleine lengte volgens [de algemene richtlijn van de NVK](#) te verrichten bij:
 - Significante lengteafbuiging in korte periode (>1 SD binnen 2 jaar)
 - Lengte < -2 SDS in standaard Nederlandse groeicurve
 - Lengte < -1.6 SDS t.o.v. parental target height

Osteoporose en fracturen

Overweeg DMD patiënten met een van onderstaande fracturen (zoals beschreven in 'Official Position ISCD 2013') die samen lijken te hangen met een verlaagde botdichtheid te verwijzen naar een arts met ervaring in de behandeling van osteoporose ter evaluatie van een mogelijke behandeling met bisfosfonaten.

- Een compressie fractuur van één of meerdere wervel(s);
- Twee of meer fracturen na minimaal / gering trauma van de lange pijpbeenderen tot de leeftijd van 10 jaar;
- drie of meer fracturen na minimaal / gering trauma van de lange pijpbeenderen tot de leeftijd van 19 jaar;

Het gaat hierbij om intraveneuze behandeling die op de kinder- en jong volwassen leeftijd sterk de voorkeur heeft boven orale behandeling. Let op, de infuusduur van de eerste twee infusen is zowel voor kinderen als jong volwassenen 4 uur. Dit is langer dan beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas voor volwassenen. De keuze bestaat uit zoledronaat of pamidronaat afhankelijk van de ervaring per centrum en mogelijke overgevoeligheid. Voordelen van zoledronaat zijn minder doseringen per jaar (2 versus 4) en kortere infusietijd.

Tabel 1. Intraveneuze behandeling met zoledronaat

Infuus	Dosering zoledronaat	Infuusduur
1 ^{ste} infuus: t=0	Halve dosering 0,025 mg/kg (max 2 mg)	4 uur
2 ^{de} infuus t= 6 mnd	Volledige dosering 0,025-0,05 mg/kg (max 4 mg)	4 uur
3 ^{de} infuus: t= 12 mnd	0,025-0,05 mg/kg (max 4 mg)	Kan verkort worden naar 1 uur indien geen significante bijwerkingen bij eerste twee infusies
etc		

Tabel 2. Intraveneuze behandeling met pamidronaat

Infuus	Dosering pamidronaat	Infuusduur
1 ^{ste} infuus: t=0	0,5 mg/kg	4 uur
2 ^{de} infuus t= 3 mnd	1-2 mg/kg	4 uur

3 ^{de} infuus: t= 6 mnd	1-2 mg/kg	4 uur
4 ^{de} infuus: t= 12 mnd	1 mg/kg	4 uur
etc		

Let op! voordat er een behandeling met bisfosfonaten gestart kan worden, moet er sprake zijn van een adequate vitamine D spiegel (>50 nmol/L) en tevens een normaal serum Ca, P, PTH en een normale nierfunctie. Bij twijfel of afwijkende lab uitslagen wordt overleg met de endocrinoloog geadviseerd.

Patiënten en ouders moeten voorafgaand aan de bisfosfonaten infusie erop gewezen dat er vaak milde klachten ontstaan in de 1-2 dagen na de infusie, zoals gewricht- en spierpijnen, malaise, lichte temperatuursverhoging. Dit is een inherente bijwerking van het middel door een acute fase reactie en dient niet als contra-indicatie gezien te worden voor een volgende infusie. Deze klachten zijn bij volgende infusies vaak minder en treden na het derde infuus meestal niet meer op. Viermaal daags paracetamol tot een totale dagdosis van 60 mg/kg, eventueel aangevuld met een NSAID zoals ibuprofen is doorgaans effectief in de bestrijding van deze klachten. In geval van ernstige spierkrampen of paresthesieën in de dagen na de infusie, dient er contact opgenomen te worden met de dienstdoende arts van desbetreffend centrum om de klachten verder uit te vragen en zo nodig de patiënt te zien op de SEH voor een cito lab controle (met name serum Ca, P, K, albumine en urine myoglobine). Eventuele mineraalafwijkingen kunnen volgens standaard richtlijnen behandeld worden in (poli)klinische setting.

Bij zeer gebrekkige gebitshygiëne dient een consult bij de kaakchirurg vooraf plaats te vinden vanwege een (zeer laag) risico op osteonecrose van de kaak die bij volwassenen is beschreven als complicatie van de behandeling. Daarnaast dienen alle noodzakelijke invasieve behandelingen in de mond minstens 14 tot 21 dagen voor aanvang van intraveneuze bisfosfonaattherapie worden uitgevoerd.

Een andere eveneens zeer zeldzame bijwerking die ook bij kinderen na langdurige bisfosfonaat toediening is beschreven is een atypische femurfractuur. Kinderen en ouders moeten er op gewezen worden dat bij (nieuwe) pijnklachten in lies of heup of bovenbeen dit aan de arts gemeld moet worden zodat er een röntgen foto van het bovenbeen gemaakt kan worden.

Pubertas tarda

Initieer tijdig Puberteitsinductie bij patiënten met ernstige osteoporose en pubertas tarda (vanaf 14 jaar) om botdichtheid te optimaliseren

- Inductie van de puberteit middels maandelijks intramusculair testosteron

Sustanon 50-75 mg intramusculair, eenmaal per 4 weken in oplopend schema, naar inzicht van behandelend endocrinoloog, gedurende 6 tot 12 maanden, of langer indien nodig. De injecties kunnen doorgaans in de huisartspraktijk gegeven worden en de patiënt dient elke 4-6 maanden retour gezien worden door de kinderendocrinoloog om te evalueren of verdere puberteitsinductie nodig is.

- In overleg met patiënt zou ook gekozen kunnen worden voor transdermale testosteron toediening, bijvoorbeeld Tostran 10 mg per dag, in overleg met een behandelend kinderendocrinoloog

Bijnier insufficiëntie

[Zie module corticosteroiden](#), vanuit de medische specialisten richtlijn Duchenne op de richtlijnen database van het kennisinstituut. Hieronder zijn de aanbevelingen en overwegingen vanuit deze corticosteroiden richtlijn samengevat.

Door chronische steroïden behandeling (prednison, deflazacort) lopen alle Duchenne patiënten risico voor het ontwikkelen van (relatieve) bijnierinsufficiëntie. Bij patiënten met een 10 dagen on/off schema lijkt het risico minder ter vergelijking bij een dagelijkse dosering, maar kan niet worden uitgesloten. Het risico is lager als prednison in de ochtend genomen wordt.

- Informeer patiënt en verzorgers over de symptomen van bijniercrisis en wat te doen in het geval van de noodzaak van een stressschema. Zie de verschillende mogelijkheden hieronder.
- Bij acute situaties in de klinische setting is het advies om éénmalig intramusculaire of intraveneuze injectie hydrocortison te geven. Zie ook [spoedzorg bij Duchenne](#)
 - Dosering voor kinderen < 2 jaar is hierbij 50 mg
 - Dosering voor kinderen ≥ 2 jaar en volwassenen is 100 mg

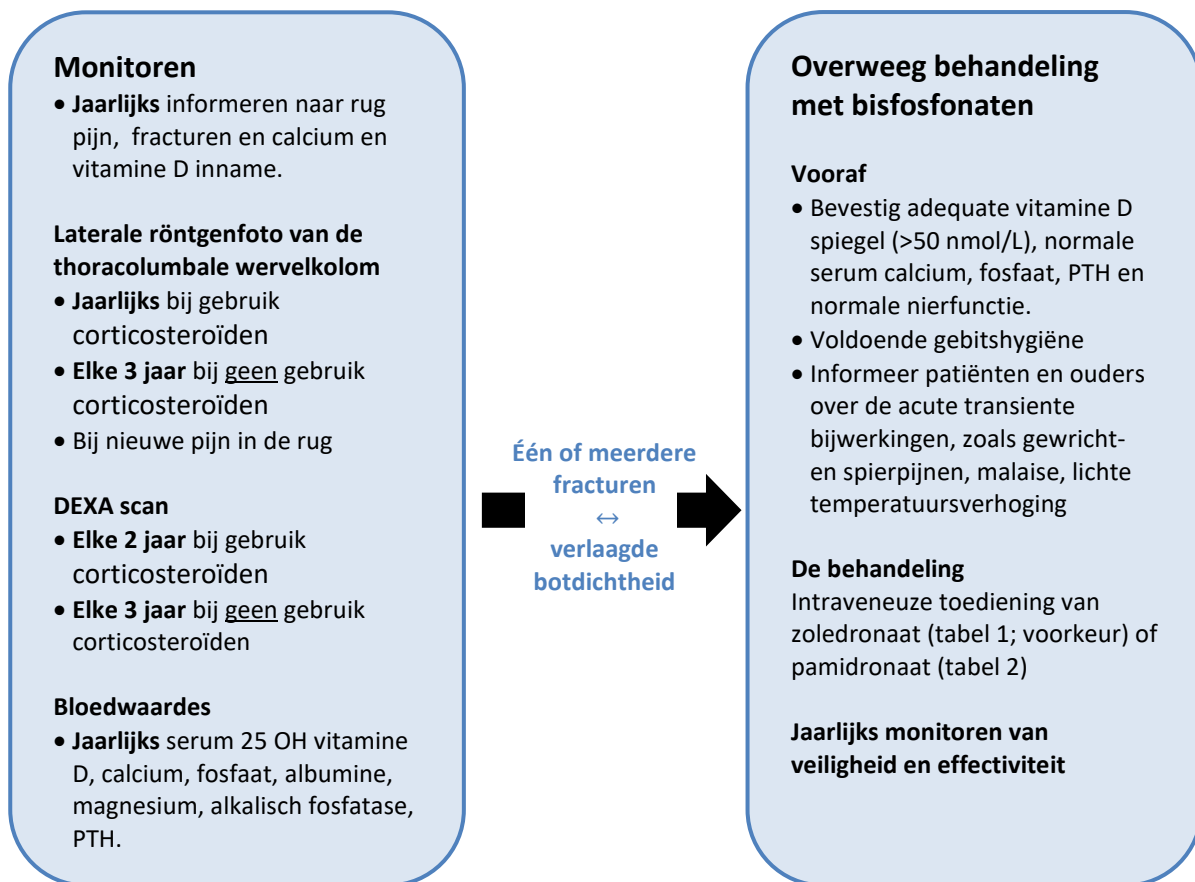
Als alternatieve behandeling kan de eigen thuismedicatie met orale corticosteroiden worden ingenomen. De totale dagdosis dient hierbij ≥ 0,25 mg/kg/d te zijn voor prednison of ≥ 0,3 mg/kg/d voor deflazacort. Om voldoende serumconcentratie over 24 uur te bereiken wordt de gebruikelijke eenmalige dosering verdeeld in twee giften per 24 uur in geval van prednison of drie giften deflazacort. Het verschil in het aantal giften per dag tussen prednison en deflazacort is gerelateerd aan de kortere halfwaardetijd van deflazacort.

Tabel 3. Orale behandeling met corticosteroiden in geval van een stress schema

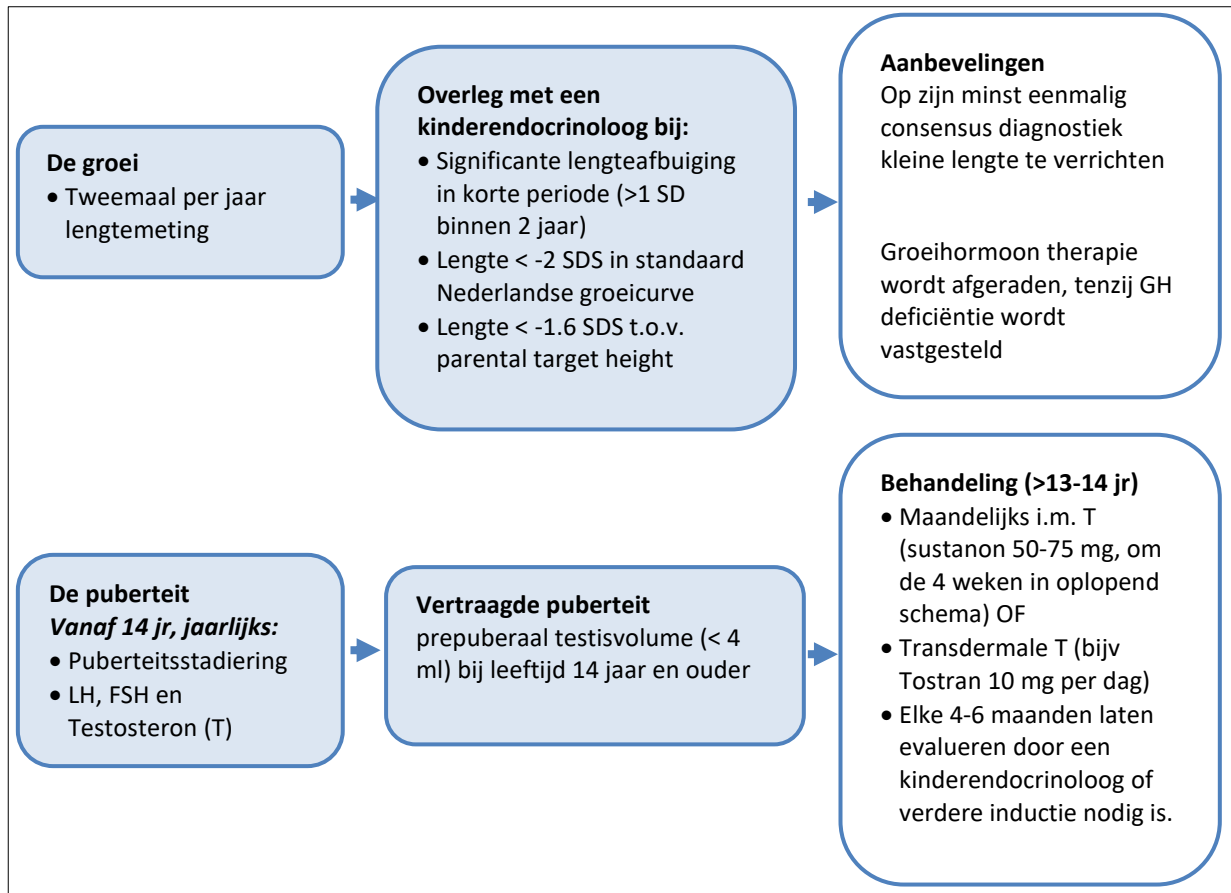
Corticosteroid	Dosering per dag	Dosering per dag	Aantal doses per dag
Soort	In de standaard situatie	Gedurende het Stress schema	Gedurende het Stress schema
Prednison	≥ 0,25 mg/kg/d	Identiek aan normale doses	Verdelen over twee gelijke doses
	< 0,25 mg/kg/d	Verhogen naar 0,25mg/kg/d	Verdelen over twee gelijke doses
Deflazacort	≥ 0,3 mg/kg/d	Identiek aan normale doses	Verdelen over drie gelijke doses
	< 0,3 mg/kg/d	Verhogen naar 0,3 mg/kg/d	Verdelen over drie gelijke doses

- Het advies is om ten tijde van ziekenhuisopnames (bijvoorbeeld infecties, respiratoire ondersteuning, anesthesie) een standaard hydrocortison stress schema te geven, zie hiervoor ook het schema opgenomen in de richtlijn '[Afbouwen van glucocorticoïden bij kinderen](#)' (NVK, 2019).

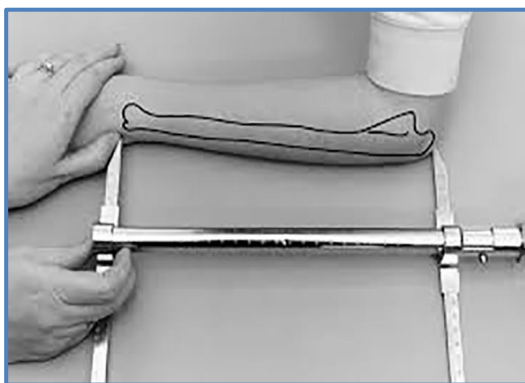
Figure 1. Het monitoren, diagnosticeren en behandelen van osteoporose bij patiënten met Duchenne spierdystrofie



Figuur 2. Het monitoren en behandelen van een groeiachterstand en verlate puberteit bij patiënten met Duchenne spierdystrofie



Figuur 3. De lengte meting bij patiënten met Duchenne spierdystrofie



Nodig: een ulna meter en de linkerarm
Indien geen ulna meter voorhanden, gebruik dan een duimstok. Gebruik geen meetlint.

- Meet de afstand tussen het proximale uiteinde van olecranon en het distale uiteinde van de ulna bij de processus styloideus in centimeters in tienden achter de komma.
- Herhaal de meting drie keer en bereken het gemiddelde. *De metingen mogen niet meer dan 0.3 cm van elkaar verschillen.*

Overwegingen

Behandeling met Bisfosfonaten

Het dient benadrukt te worden dat er in de wetenschappelijke literatuur beperkte bewijskracht bestaat ten aanzien van de specifieke indicaties en effectiviteit van bisfosfonaat therapie bij DMD. De gunstige effecten van bisfosfonaten in DMD zijn tot op heden met name gerapporteerd in kleinere patiënten cohorten met uiteenlopende behandelingschema's. Desondanks bestaat er internationale consensus (expert opinion) dat bisfosfonaat therapie volgens het voorgestelde schema in deze richtlijn evidente gezondheidswinst oplevert in een deel van de DMD patiënten.

Latere start puberteitsstadiëring (Tanner) t.o.v. internationale richtlijn

Gezien het feit dat puberteitsinductie doorgaans niet voor de leeftijd van 14 jaar gestart zal worden, is het volgens de werkgroep onnodig belastend voor jongens in de leeftijdscategorie 9-13 jaar om dit deel van het lichamelijk onderzoek routinematig te ondergaan zonder dat dit klinische consequenties heeft. Uiteraard kan de Tanner stadiëring wel op specifieke indicatie verricht worden.

Samenvatting literatuur

Internationale richtlijn

David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal, and nutrition management. *Lancet Neurologie, January 2018*

David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurologie, January 2018*

Leanne M. Ward, Stasia Hadjiyannakis, a Hugh J. et al., Bone health and osteoporosis management of the patient with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics, October 2018*

David Feder, Miriam Eva Koch, Beniamino Palmieri, et al., Fat embolism after fractures in Duchenne muscular dystrophy: an underdiagnosed complication? A systematic review. *Ther Clin Risk Manag. Oct 2017*

Effect van bisfosfonaten in Duchenne: *Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al.* The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int 2012; 23: 2703–11.*)

Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 3408–17.*

Christiansen BA, Bouxsein ML. Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade. *Curr Osteoporos Rep 2010; 8: 198–204.*

Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int 2014; 25: 235–41.*

Ma J, McMillan HJ, Karaguzel G, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int 2017; 28: 597–608.*

Iskender SY, Eekhoff EMW, Waal I van der. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak. Ned Tijdschr Tandheelkd 2012; 119: 206-211

Totstandkoming Nederlandse Duchenne richtlijn

In januari 2018 zijn internationale richtlijnen voor Duchenne spierdystrofie gepubliceerd in 3 artikelen in de Lancet Neurology. Het Duchenne Centrum Nederland heeft tot doel deze richtlijnen in Nederland te implementeren. Hiervoor twee parallelle procedures opgezet, de eerste betreft een medisch-specialistische richtlijn ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (FMS). Hierin bestond de mogelijkheid 10 modules uit te werken hetgeen een selectie betekende uit de voor Duchenne relevante thema's. Daarom zijn voor de tweede procedure 12 landelijke werkgroepen samengesteld die de overige thema's hebben behandeld in protocollen. De leden bestaan uit professionals van de UMC's, revalidatiecentra en patiëntvertegenwoordigers uit Nederland. Het Duchenne Centrum Nederland werd hierbij gefinancierd door [stichting Spieren voor Spieren](#).

De 10 modules in de FMS richtlijn Duchenne spierdystrofie betreffen (1) Corticosteroïden, (2) Fysieke training, (3) Ademhalingstraining, (4) Kauw- en slikstoornissen, (5) Contractuurbehandeling, (6) Scoliose, (7) Pijn, (8) Maatschappelijke participatie, (9) Sociale zelfredzaamheid en sociale participatie en (10) Randvoorwaarden (organisatie van zorg). [De landelijke medisch-specialistische richtlijn Duchenne spierdystrofie is te vinden op de richtlijnen database van het Kennisinstituut van de FMS](#).

De 12 werkgroepen behandelden de thema's diagnostiek, transitie, cardiologie, endocrinologie & botten, ademhaling, orthopedie & chirurgie, psychosociale zorg, revalidatie, fysiotherapie, maagdarmsstelsel & voeding, spoedeisende hulp en perioperatieve zorg. Deze werkgroepen hebben tot doel de internationale richtlijn toe te passen in de Nederlandse situatie. De concrete aanbevelingen zijn gebaseerd op een combinatie van de literatuur en expert opinion en worden voorgelegd aan alle betrokken beroepsverenigingen. De werkgroepen bieden de mogelijkheid te kunnen inspelen op nieuwe ontwikkelingen. Het Duchenne Centrum Nederland streeft om eens per 2 jaar de naleving van de zorg richtlijn met de werkgroep te evalueren. Met deze aanpak wordt verwacht om de behandeling van Duchenne spierdystrofie in Nederland te standaardiseren en gestandaardiseerd te houden naar de laatste inzichten.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van het landelijke consensus manifest Duchenne spierdystrofie zijn in 2018/2019 een 13-tal discipline specifieke werkgroepen ingesteld. De werkgroep endocrinologie en botten: Dr. C. de Bruin, kinderendocrinoloog en voorzitter (LUMC), dr. E.H Niks, neuroloog-kinderneuroloog en tevens bestuurslid DCN (LUMC), dr. H.J van der Kamp, kinderendocrinoloog (UMCU), Prof. dr. M.C. Zillikens, internist-endocrinoloog (Erasmusmc), dr. N.M. Appelman-Dijkstra, internist-endocrinoloog (LUMC) en dr. H. Claahsen, kinderarts-endocrinoloog (Radboudumc) en dr. Y.D. Meijer-Krom, coördinator van het Duchenne Centrum Nederland die als secretaris fungeerde.

Belangenverklaringen

De werkgroep leden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De

belangenverklaringen zijn op te vragen bij de coördinator van het Duchenne Centrum Nederland (info@duchennecentrum.nl).

Inbreng patiënten perspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief. De concept richtlijn is ter commentaar voorgelegd aan Duchenne Parent Project (DPP), Spierziekten Nederland (SN) en de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF).