



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Duchenne spierdystrofie (DMD)

Inhoudsopgave

Duchenne spierdystrofie (DMD)	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Duchenne spierdystrofie	3
Corticosteroiden bij Duchenne spierdystrofie	5
Fysieke training bij Duchenne spierdystrofie	34
Ademhalingstraining en longvolume recruterende technieken bij Duchenne spierdystrofie	54
Kauw- en slikstoornissen bij Duchenne spierdystrofie	65
Contractuurbehandeling bij Duchenne spierdystrofie	75
Scoliose bij Duchenne spierdystrofie	87
Pijn bij Duchenne spierdystrofie	102
Maatschappelijke participatie bij Duchenne spierdystrofie	118
Sociale zelfredzaamheid en sociale participatie bij Duchenne spierdystrofie	123
Randvoorwaarden (organisatie van zorg) bij Duchenne spierdystrofie	129
Coördinator zorgproces bij Duchenne spierdystrofie	130
Betrokken zorgprofessionals bij Duchenne spierdystrofie	133
Consult door Duchenne expertisecentrum bij Duchenne spierdystrofie	140

Startpagina - Duchenne spierdystrofie

Waar gaat deze richtlijn over?

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een ernstige spierziekte waarvan de eerste verschijnselen vaak al voor het tweede levensjaar zichtbaar zijn. De diagnose wordt meestal gesteld in het 3e en 4e jaar. Het is een progressieve ziekte waarbij naast toenemende spierzwakte ook meerdere organen zijn aangedaan. DMD komt bij één op de vierduizend tot zesduizend pasgeboren jongens voor. Ook kan de aandoening voorkomen bij meisjes, dit is echter zeer zeldzaam.

Deze richtlijn richt zich op de behandeling van patiënten met DMD. De volgende onderwerpen komen aan de orde:

1. Behandeling met corticosteroïden.
2. Vormen van fysieke training.
3. Timing en typen ademhalingstraining.
4. Screening en behandeling van kauw- en slikstoornissen.
5. Preventie en behandeling van contracturen.
6. Preventie en behandeling van een scoliose.
7. Diagnostiek, behandeling en begeleiding bij pijn.
8. Maatschappelijke participatie .
9. Screening van sociale zelfredzaamheid en sociale participatie.
10. Organisatie van zorg.

De onderwerpen met betrekking tot de zorg van patiënten met DMD die niet in deze richtlijn aan bod komen, maar wel opgenomen waren in de internationale richtlijn (Birnkrant, 2018a; Birnkrant, 2018b en Birnkrant, 2018c), zijn terug te vinden op de site van Duchenne Centrum Nederland:

<https://duchenneexpertisecentrum.nl/>.

In verband met het progressieve karakter van de ziekte, kenmerkt de zorg van patiënten met DMD zich door een anticiperend beleid. Dit betekent dat het belangrijk is om op tijd informatie te verstrekken en dat met patiënt en ouders/verzorgenden ook tijdig gesproken moet worden over de toekomstige behandelingen. In deze richtlijn wordt bij de aanbevelingen telkens bedoeld dat besluiten in samenspraak met patiënt en ouders/verzorgenden worden genomen.

Wanneer wordt gesproken over 'de patiënt' wordt bedoeld de patiënt en wanneer van toepassing zijn ouder(s)/wettelijk vertegenwoordiger(s)/mantelzorger(s). Vaker in deze richtlijn wordt verwezen naar de patiënt als 'hij' of 'jongen met DMD'. Er is gekozen voor de mannelijke vorm aangezien Duchenne voornamelijk jongens/mannen treft.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is primair bedoeld voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met DMD. Natuurlijk kunnen ook overige (zorg)professionals deze richtlijn raadplegen.

Informatie voor patiënten

Patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) missen een eiwit dat ervoor zorgt dat spieren stevig zijn en blijven, en kunnen blijven functioneren. Er zijn meer jongens met Duchenne spierdystrofie dan meisjes, omdat het coderende gen op het X-chromosoom ligt. Deze richtlijn gaat over de behandeling van Duchenne spierdystrofie.

Hier kunt u meer informatie vinden:

<https://duchenne.nl/>

<https://www.spierziekten.nl/overzicht/duchenne/>

<https://duchenneexpertisecentrum.nl/>

<https://www.thuisarts.nl/duchenne>

<https://spoed.spierziekten.nl/duchenne-spierdystrofie>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Initiatiefnemer voor deze richtlijn is de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de revalidatieartsen, neurologen, orthopeden, longartsen, ergotherapeuten, fysiotherapeuten, diëtisten, logopedisten, psychologen en patiëntvertegenwoordigers.

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door participatie van Spierziekten Nederland en Duchenne Parent Project in de richtlijnwerkgroep. Hiernaast is een enquête onder families uitgezet om input voor de knelpuntenanalyse te verkrijgen, en een focusgroepbijeenkomst gehouden waarin de aanbevelingen zijn besproken met ouders van patiënten met DMD. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar voorgelegd aan Spierziekten Nederland, Duchenne Parent Project en de Patiëntenfederatie Nederland.

Literatuur

- (a) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018 Mar;17(3):251-267. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2018 Apr 4.
- (b) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018 Apr;17(4):347-361.
- (c) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018 May;17(5):445-455.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Corticosteroïden bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling met corticosteroïden bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welk type corticosteroïde, prednison of deflazacort, heeft de voorkeur?
2. Welk schema, dagelijks of intermitterend, heeft de voorkeur?
3. Welke dosering heeft de voorkeur?

Aanbeveling

Start met steroïden rond de leeftijd van 5 jaar (gezien de aangetoonde voordelen in de ambulante fase en aannemelijke voordelen in de non-ambulante fase op spierfunctie).

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. Vraag na of de bijwerkingen acceptabel zijn, en bespreek de voor- en nadelen van het gebruik van corticosteroïden.

Overweeg in overleg met de patiënt en/of zijn ouders/verzorgers over te schakelen van corticosteroïd wanneer bijwerkingen optreden die niet anderszins te behandelen zijn.

Verlaag de dosering of staak het gebruik van corticosteroïden in overleg met de patiënt en/of zijn ouders/verzorgers bij niet-acceptabele bijwerkingen.

Informeer ouders wat te doen in het geval van de noodzaak van een stressschema, er zijn verschillende mogelijkheden (zie overwegingen).

Monitor bij behandeling tweemaal per jaar de bloeddruk en de groeiparameters lengte en gewicht, jaarlijks de vitamine D status en tenminste elke twee jaar de lumbale botdichtheid middels DEXA. Monitor tevens jaarlijks de hoogte van de wervels middels laterale radiologie en op indicatie vaker. Overweeg behandeling van osteoporose bij (inzakkings)fracturen in overleg met de endocrinoloog.

Bepaal de puberteitsstadiëring volgens Tanner vanaf 14 jaar jaarlijks.

Evalueer met ouders/verzorgers het effect van de behandeling op aandacht en gedrag.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Dagelijks deflazacort versus dagelijks prednison

Het is onduidelijk of dagelijks deflazacort ten opzichte van dagelijks prednison leidt tot een verlenging van de loopfase, de bewijskracht geeft te weinig zekerheid over dit resultaat. Ook op basis van de functionele testen is het onduidelijk of er een verschil is tussen dagelijks deflazacort gebruik en dagelijks prednison gebruik. Er lijkt wel sprake te zijn van een minder grote toename in gewicht bij dagelijks deflazacort vergeleken met dagelijks prednison. Beide middelen lijken hiernaast een vergelijkbaar effect op stemming en gedrag te hebben. De bewijskracht voor deze uitkomstmaten (gewicht, en stemming en gedrag) is laag. Deflazacort lijkt te leiden tot een grotere afbuiging in de lengtegroei vergeleken met prednison (lage bewijskracht), het verschil bij een dosering van 0,9 mg/kg/dag is beperkter dan bij een dosering van 1,2 mg/kg/dag. Aangezien in de praktijk een dosering van 1,2 mg/kg/dag weinig gangbaar is, is dit verschil voor de klinische praktijk niet relevant. Daarnaast lijkt deflazacort te leiden tot een grotere kans op fracturen (lage bewijskracht). Het effect van deflazacort vergeleken met prednison op respiratoire functie, cardiale functie en scoliose is onvoldoende duidelijk.

Dagelijks schema versus een weekend of 10 op, 10 af schema

Hoewel er aanwijzingen zijn dat dagelijks schema enig (positief) effect heeft op het verlies van loopfunctie ten opzichte van 10/10 is de bewijskracht hiervoor zeer laag. Er is zoveel onzekerheid rondom dit resultaat dat er geen richting te geven is aan de conclusie. De functionele testen (opstaan vanuit lig en snelheid bij de 10m rentest), lijken geen duidelijk verschil te laten zien tussen de schema's.

Er lijkt geen verschil te zijn in respiratoire functie tussen een weekend schema en een dagelijks schema prednison. Het effect van een verschillend type schema op respiratoire functie, cardiale functie en scoliose is onbekend. Ook hier is de bewijskracht zeer laag. Een intermitterend schema (10 op, 10 af) prednison lijkt een gunstiger effect te hebben met betrekking tot het gewicht van de patiënt dan een dagelijks schema. Dit verschil in schema op gewichtsverandering lijkt bij deflazacort niet aanwezig te zijn. Er lijkt geen verschil in stemming en gedrag tussen een weekend schema, een 10 op 10 af schema en een dagelijks schema prednison.

Patiënten die dagelijks met deflazacort worden behandeld laten een sterkere afname zien in lengtegroei vergeleken met intermitterend deflazacort gebruik (10 op, 10 af). Dit effect is ook aanwezig bij dagelijks gebruik prednison vergeleken met een 10 op, 10 af schema. Een dagelijks schema prednison lijkt niet te leiden tot een sterkere afname in lengtegroei vergeleken met een weekend schema. Het toepassen van een weekend schema lijkt een gunstig effect te hebben op botontkalking vergeleken met een dagelijks schema. Het effect van een intermitterend schema (10 op, 10 af) op de cardiale functie, scoliose en botontkalking is onvoldoende bekend vanwege een zeer lage bewijskracht.

Lage dosering vergeleken met een gangbare dosering

Er zijn geen studies die het effect van verschillende doseringen op de loopfunctie onderzoeken. Er lijkt ook geen

verschil te zijn in respiratoire functie tussen verschillende doseringen. Een lage dosering prednison (0,3 mg/kg/dag) lijkt minder invloed te hebben op stemming en gedrag en gewichtstoename dan hogere doseringen. Een hoge dosering deflazacort (1,2 mg/kg/dag) lijkt een sterkere afbuiging in lengtegroei te veroorzaken dan een lagere dosering (0,9 mg/kg/dag) maar is voor de klinische praktijk niet relevant. Er zijn geen studies gevonden die het effect van dosering op loopfunctie, cardiale functie, scoliose en botontkalking onderzochten.

Bijnierinsufficiëntie

Er zijn geen studies die het effect van verschillende schema's of middelen op bijnierinsufficiëntie hebben onderzocht. Er is voldoende algemene literatuur om te concluderen dat dagelijkse behandeling met zekerheid bijnierinsufficiëntie geeft (NVK, 2018). Er is onvoldoende literatuur om te staven hoe dit bij intermitterende schema's zit. De expert opinion van een werkgroep academisch (kinder)endocrinologen die zich in 2019 en 2020 over de behandeling van Duchenne spierdystrofie (DMD) heeft gebogen was dat in de dagelijkse praktijk in Nederland in de afgelopen jaren vrijwel geen complicaties zijn gezien bij patiënten die het 10/10 schema gebruikten en dat dit schema ook in vele gevallen zonder afbouw kon worden gestopt op het moment dat om moverende redenen werd besloten de behandeling met steroïden te staken. Hierbij is de voorkeur dat prednison in de ochtend genomen wordt, aangezien dit aansluit bij de cortisolpiek in de ochtend (NVK, 2018) en minder inslaapproblemen geeft. Aangezien het staken van de behandeling veelal op een moment gebeurt dat patiënten zonder (koortsende) ziekte zijn, is het niet uitgesloten dat ook patiënten op een intermitterend schema potentieel bijnierinsufficiënt kunnen zijn. Patiënt en verzorgers dienen derhalve goed geïnformeerd te worden over de symptomen van bijniercrisis en hoe deze te bestrijden. De meest voorkomende oorzaken van bijniercrisis zijn gastro-enteritis en hoge koorts (>39,5 graden). Ook traumata en chirurgische en tandheelkundige ingrepen worden genoemd als oorzaken van bijniercrisis, echter beperkt de literatuur zich tot volwassenen (Dineen, 2019). Tenslotte is het niet uitgesloten dat bij kinderen ook mentale stresssituaties risicomomenten kunnen vormen, waarbij er variatie is in stressgevoeligheid tussen patiënten. Ouders moeten hierover goed geïnformeerd worden.

Bij acute situaties in de klinische setting is het advies een éénmalig intramusculaire of intraveneuze injectie hydrocortison te geven, de dosering voor kinderen < 2 jaar is hierbij 50 mg; voor kinderen ≥ 2 jaar en volwassenen is dit 100 mg. Deze adviezen zijn ook opgenomen op de SOS-kaart (<https://spoed.spierziekten.nl/duchenne-spierdystrofie>), welke de patiënt en verzorgers in deze situaties kunnen raadplegen, en waarop ze de behandeld arts kunnen wijzen. Een alternatieve behandeling waarbij de eigen medicatie oraal kan worden ingenomen is de dosering prednison als deze boven de 0,25 mg/kg/d ligt te verdelen over twee giften, of de dosering deflazacort als deze boven de 0,3 mg/kg/d ligt te verdelen over drie giften. Dit geldt zowel in de 10 dagen op als in de 10 dagen af fase. Het verschil in het aantal giften per dag tussen prednison en deflazacort is gerelateerd aan de kortere halfwaarde tijd van deflazacort. Als de normale dagelijkse dosering onder de 0,25 mg/kg/d ligt voor prednison of onder de 0,3 mg/kg/d voor deflazacort dient de dosering te worden verhoogd tot deze waarden voor de duur van het stress schema.

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, 2018).

Keuze van dosering

De meest gebruikte doseringen in de literatuur (en de dagelijkse praktijk) zijn 0,75 mg/kg/d voor prednison met een maximale dosering van 30 mg/d bij een intermitterend schema (10 op, 10 af), en 0,9 mg/kg/d voor deflazacort met een maximale dosering van 36 mg/d. Een lagere dosering zou mogelijk gunstig kunnen zijn voor het bijwerkingenprofiel. De oudere studies (Griggs, 1991; Mendell, 1989) hebben wel een lagere dosering gebruikt: 0,3 mg/kg/dag voor prednison. Er lijkt minder gewichtstoename op te treden met deze lage dosering (lage bewijskracht). Wat betreft effectiviteit is alleen gekeken naar de FVC en niet naar (andere) mijlpalen. Hoge dosering wordt in de praktijk niet gebruikt (1,5 mg/kg/dag en 1,2 mg/kg/dag voor deflazacort). De effectiviteit van een lagere dosering en het bijwerkingprofiel is niet onderzocht voor patiënten in de non-ambulante fase.

Schema

Bovenstaande in overweging nemend is de werkgroep van mening dat er op dit moment voorzichtige aanwijzingen zijn dat dagelijks gebruik van corticosteroiden een verlenging van de loopfase geeft, maar dat onvoldoende duidelijk is dat deze voordelen zich doorzetten in de non-ambulante fase. Met redelijke mate van zekerheid kan gesteld worden dat dagelijks gebruik tot meer bijwerkingen leidt, met name op de lange termijn en tevens dat er ook bij de gebruikte hoge doseringen een dosis-response relatie blijft bestaan. Daarom lijkt een intermitterend schema van 10 dagen op en 10 dagen af waarbij de dosering van 0,75 mg/kg/d voor prednison of 0,9 mg/kg/d voor deflazacort wordt gegeven de voorkeur te hebben. Hierbij lijkt het verstandig de dosering op basis van lichaamsgewicht niet door te zetten boven 30 mg prednison en 36 mg deflazacort. In de praktijk ervaart een deel van de patiënten verschillen in effectiviteit en/of bijwerkingen in de periode met en zonder medicatie. Deze verschillen lijken met name in de eerste jaren van de behandeling te kunnen optreden. Wat betreft de effectiviteit kan dit leiden tot een tekort aan energie en/of motorisch functioneren, vooral in de laatste dagen van de periode zonder corticosteroiden. Wat betreft bijwerkingen geldt het omgekeerde en gaat het veelal om nadelige effecten op het gedrag. In dat geval kan overwogen worden het schema van 10 dagen op en 10 dagen af te verkorten tot 7 of 8 dagen op en af. De totale dosering blijft hierdoor ongewijzigd.

Moment van starten met corticosteroiden

Historisch is de aanbeveling geweest te starten met corticosteroiden tijdens de plateaufase waarbij de motorische verbetering door groei en ouder worden parallel ging lopen met de achteruitgang door spierdegeneratie. Deze fase werd geacht te liggen rond de leeftijd van 5 jaar. Inmiddels is door de vele klinische trials en natuurlijk beloopstudies duidelijk geworden dat de leeftijd van een dergelijke fase sterk verschilt tussen patiënten en dat deze moeilijk is vast te stellen (McDonald, 2013). Enkele observationele studies hebben het beginnen op jongere leeftijd (vanaf 3 jaar) beschreven (Merlini, 2012). Hierbij lijken met name de complicaties op langere termijn toe te nemen en is het langdurig effect op het motorisch functioneren niet rechtstreeks vergeleken. Het is duidelijk dat met name de gedragsmatige bijwerkingen al in het begin van de behandeling kunnen optreden. Gedragsproblemen zijn naar alle waarschijnlijkheid moeilijker te behandelen naarmate de kinderen jonger zijn. Ook vereist een dergelijke behandeling de gezamenlijke inspanning van onder andere ouders, zorgprofessionals en leerkrachten. Het is daarom de mening van de werkgroep dat het voordelen biedt kinderen met DMD in het onderwijs te laten instromen op het moment dat er nog geen corticosteroiden worden gegeven zodat ook deze laatste groep een duidelijk beeld heeft van het gedragsmatige fenotype zonder additionele effecten van behandeling met corticosteroiden. Dit komt in de praktijk overeen met eenzelfde leeftijd van rond de 5 jaar, waarbij uiteraard individuele omstandigheden in acht genomen moeten worden.

Monitoren van bijwerkingen

Doel van de monitoring van bijwerkingen is de kwaliteit van leven van patiënten met DMD te maximaliseren door (1) het vroegtijdig detecteren en voorkomen van osteoporose en wervelfracturen, (2) het monitoren van de groei en ontwikkeling, (3) het identificeren en diagnosticeren van hormonale tekortkomingen, (4) zo nodig, het geven van endocriene hormonale vervangende therapie en (5) het voorkomen van levensbedreigende bijniercrisis.

Gezien de negatieve invloed van chronisch corticosteroïdengebruik op de lengtegroei is het van groot belang om bij alle leeftijden twee keer per jaar de lengtegroei, het gewicht en de bloeddruk te vervolgen. In plaats van de lengtegroei en het gewicht kan in de non-ambulante fase de ulnalengte worden bepaald (zie ook Van der Holst, 2020). Geadviseerd wordt een dagelijkse inname van tenminste 400 IE vitamine D, eventueel aan te passen op grond van jaarlijkse bepaling van het 25 OH vitamine D gehalte in bloed. Extra calcium inname wordt geadviseerd, door het voorschrijven van tabletten (500 mg) of middels de voeding. Tevens is het advies een diëtist te betrekken vanaf de start van de behandeling. Overleg met een kinderendocrinoloog dient plaats te vinden in geval van een significante lengteafbuiging in korte periode (> 1 SD binnen 2 jaar), bij een lengte < -2 SDS, en bij een lengte $< -1,6$ SDS ten opzichte van *parental target height*. Bij deze patiënten wordt geadviseerd op zijn minst eenmalig consensus diagnostiek kleine lengte te verrichten.

De botkwaliteit kan gevolgd worden door ten eerste jaarlijkse laterale röntgenfoto's van de thoracolumbale wervelkolom te maken. Vanwege het risico op inzakking na start van corticosteroïden dient dit herhaald te worden in geval van nieuw ontstane rugpijn (zie module [Pijn](#)). Ten tweede dient botkwaliteit geëvalueerd te worden middels tweejaarlijkse bepaling van de botdichtheid middels DEXA van de lumbale wervelkolom en ten derde door jaarlijkse bepaling van 25-OH vitamine D en albumine. Bij het optreden van significante botfracturen (bijvoorbeeld wervel- of femurfractuur) met een lage botdichtheid, kan intraveneuze behandeling met bisfosfonaten worden overwogen.

Pubertas tarda (prepuberaal testisvolume < 4 ml vanaf leeftijd 14 jaar en ouder) is een frequent verschijnsel bij DMD en heeft mogelijk negatieve gevolgen voor psychosociaal welbevinden en botdichtheid op de lange termijn. Puberteitsstadiering volgens de Tanner methode dient vanaf 14 jaar jaarlijks te worden gedaan inclusief LH, FSH en testosteron in het standaard lab en bij voorkeur in de ochtend, tot duidelijk is dat de puberteit is ingetreden. Eventueel hypogonadisme kan in overleg met de kinderendocrinoloog behandeld worden met testosteron suppletie intramusculair of transdermaal.

Tenslotte wordt cataract als complicatie beschreven bij langdurig gebruik van corticosteroïden. Hoewel er geen direct langdurig vergelijk is gemaakt wordt dit vooral gerapporteerd bij dagelijks gebruik van deflazacort (Matthews, 2016). De aanbeveling is actief te vragen naar visusklachten bij langdurig gebruik en zo nodig een oogarts te consulteren.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De impact van bijwerkingen kan per patiënt verschillen. Het is belangrijk om ten alle tijd met de patiënt en verzorgers te overleggen of de bijwerkingen acceptabel zijn. Ouders van kinderen met DMD geven aan dat het belangrijk is om bespreekbaar te maken wanneer kinderen willen stoppen met corticosteroïden. Voor de behandelaar ligt hier een rol om te allen tijde met de patiënt te overleggen over de voor- en nadelen en mogelijke gevolgen van het stoppen van corticosteroïden.

Kosten (middelenbeslag)

Deflazacort is op dit moment in Nederland nog iets duurder dan prednison en wordt niet door alle, maar inmiddels wel door de meeste verzekeraars vergoed. De kosten van aanvullend onderzoek zoals botdichtheid en de hoogte van de wervels middels laterale radiologie zijn hetzelfde voor deflazacort als prednison. Dit heeft dus geen invloed op de besluitvorming van het middel.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn op het gebied van implementatie geen barrières te verwachten.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gezien de aangetoonde voordelen van steroïden in de ambulante fase en de aannemelijke voordelen in de non-ambulante fase is het advies om altijd te starten met steroïden. Er is een lichte voorkeur te starten met prednison gezien de beschikbaarheid en de kosten in Nederland. Gezien de complexe balans tussen voor- en nadelen en de onbekende effecten op de zeer lange termijn is er niet met zekerheid een optimaal regime aan te raden aan het begin van de therapie. Ervan uitgaande dat elke behandeling de patiënt in eerste instantie niet moet schaden (primam non nocere) is er een voorkeur voor een intermitterend schema waarbij de levenslange exposure lager ligt en de verwachting is dat de complicaties op de zeer lange termijn minder zullen zijn. Dit is temeer belangrijk gezien de toenemende levensverwachting bij DMD. Bij het optreden van niet anderszins te behandelen bijwerkingen zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen is overschakelen van prednison naar deflazacort te overwegen. Bij onvoldoende verbetering en niet-acceptabele bijwerkingen is verlagen van de dagelijkse dosering en uiteindelijk staken van de corticosteroïden behandeling een mogelijkheid. Bij een motorische achteruitgang in de ambulante fase die sneller is dan het gemiddelde is overschakelen van een intermitterend regime naar een dagelijkse te overwegen. Hierbij dienen de verhoogde kansen op complicaties op de korte en lange termijn besproken te worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) worden vanaf de vroege kinderleeftijd chronisch behandeld met corticosteroïden. Knelpunt is dat niet bekend is met welk steroïde in welke dosering en in welk schema de beste balans tussen werking en bijwerking wordt bereikt. De werking betreft een verlenging van de loopfase, het voorkomen van scoliose en waarschijnlijk uitstel van het bereiken van mijlpalen in de niet-ambulante fase zoals niet-invasieve of invasieve beademing als uiting van achteruitgang van de longfunctie en daling van de linkerventrikelfunctie als parameter van de cardiomyopathie. De bijwerkingen doen zich voor op het gebied van stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking met een verhoogd risico op fracturen, bijnierinsufficiëntie, afbuigende lengtegroei en latere puberteit. De bijwerkingen op volwassen leeftijd zijn nog deels onbekend.

Conclusies

Deelvraag-1 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van deflazacort vergeleken met prednison?

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>1.1.1 Functionele vaardigheden: verlies van loopfunctie</i></p> <p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat patiënten met Duchenne spierdystrofie de loopfunctie later verliezen bij het gebruik van dagelijks deflazacort dan bij het gebruik van dagelijks prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Bello, 2015)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>1.1.2 Functionele vaardigheden: functionele testen</i></p> <p>Het is onduidelijk of er een verschil is in het uitvoeren van functionele testen tussen het gebruik van deflazacort en prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Griggs, 2016; Matthews, 2016; (Bonifati, 2000; Karimzadeh, 2012))</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>1.2 Respiratoire functie</i></p> <p>Het is onduidelijk of er een verschil is in respiratoire functie tussen het gebruik van deflazacort en prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Griggs, 2016; Matthews, 2016; (Karimzadeh, 2012) Trucco, 2020)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>1.3 Cardiale functie</i></p> <p>Het is onduidelijk of er een verschil is in cardiale functie tussen het gebruik van deflazacort en prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Karimzadeh, 2012) Trucco, 2020)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>1.4 Scoliose</i></p> <p>Het is onduidelijk of er een verschil is in het optreden van scoliose tussen het gebruik van deflazacort en prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Karimzadeh, 2012))</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>1.5 Stemming en gedrag</i></p> <p>Er lijkt geen verschil in stemming en gedrag tussen het gebruik van deflazacort en prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Bonifati, 2000) Griggs, 2016; Bello, 2015)</i></p>

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>1.6 Gewichtsverandering</i></p> <p>Gewicht lijkt meer toe te nemen bij dagelijks gebruik van prednison dan bij dagelijks gebruik van deflazacort.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Bonifati, 2000; Karimzadeh, 2012) Griggs, 2016)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>1.7 Afbuiging in de lengtegroei</i></p> <p>Patiënten die dagelijks behandeld worden met deflazacort, met name bij een hoge dosering, lijken een grotere afbuiging in de lengtegroei te laten zien dan patiënten die dagelijks worden behandeld met prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Griggs, 2016; Joseph, 2019; Lamb, 2016; Bello, 2015)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>1.8 Botontkalking</i></p> <p>Dagelijks deflazacort lijkt een hogere kans te geven op fracturen dan dagelijks prednison vergeleken met geen corticosteroïdengebruik.</p> <p><i>Bronnen: (Joseph, 2019)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p><i>1.9 Bijnierinsufficiëntie</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van deflazacort vergeleken met prednison op bijnierinsufficiëntie.</p>

Deelvraag-2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een intermitterend schema vergeleken met een dagelijks schema?

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>2.1.1 Functionele vaardigheden: verlies van loopfunctie</i></p> <p>Het is onduidelijk of er een verschil is tussen een intermitterend schema (waaronder een weekend schema en 10 op, 10 af) en een dagelijks schema prednison/prednison op het verlies van loopfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Ricotti, 2013; Bello, 2015; Trucco, 2020)</i></p>
-----------------------------------	---

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>2.1.2 Functionele vaardigheden: functionele testen</i></p> <p>Een dagelijks schema prednison lijkt niet te leiden tot een snellere tijd voor opstaan vanuit lig en het lopen van 10m vergeleken met een weekend schema.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Escolar, 2011))</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>2.2 Respiratoire functie</i></p> <p>Er lijkt geen verschil in respiratoire functie tussen een weekend schema en een dagelijks schema prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Escolar, 2011) Trucco, 2020)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>2.3 Cardiale functie</i></p> <p>Het is onduidelijk of er een verschil is tussen een intermitterend schema (10 op, 10 af) en een dagelijks schema op cardiale functie.</p> <p><i>Bronnen: (Trucco, 2020)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>2.4 Scoliose</i></p> <p>Het is onduidelijk of er een verschil is tussen een intermitterend schema (10 op, 10 af) en een dagelijks schema op scoliose.</p> <p><i>Bronnen: (Trucco, 2020)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>2.5 Stemming en gedrag</i></p> <p>Er lijkt geen verschil in stemming en gedrag tussen een weekend schema, een 10 op 10 af schema en een dagelijks schema prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Escolar, 2011) Ricotti, 2013; Bello, 2015)</i></p>

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>2.6 Gewichtsverandering</i></p> <p>Dagelijks prednison gebruik lijkt te leiden tot een grotere gewichtstoename vergeleken met een intermitterend prednison schema (10 op, 10 af), maar niet vergeleken met een weekend hoge dosering schema.</p> <p>Er lijkt geen verschil te zijn tussen dagelijks deflazacort gebruik vergeleken met een intermitterend deflazacort schema (10 op, 10 af).</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016;(Escolar, 2011) Ricotti, 2013; Bello, 2015; Joseph, 2019)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>2.7 Afbuiging van de lengtegroei</i></p> <p>Een dagelijks schema prednison lijkt niet te leiden tot een grotere afbuiging in de lengtegroei vergeleken met een <u>weekend schema prednison</u>.</p> <p>Een dagelijks schema prednison lijkt te leiden tot een grotere afbuiging in de lengtegroei vergeleken met een <u>intermitterend schema prednison (10 dagen op, 10 dagen af)</u>.</p> <p>Patiënten die worden behandeld met een dagelijks schema deflazacort lijken een grotere afbuiging in de lengtegroei te laten zien dan patiënten met een <u>intermitterend schema (10 dagen op, 10 dagen af) deflazacort</u> wanneer wordt vergeleken met geen corticosteroïdengebruik.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Escolar, 2011) Ricotti, 2013; Bello, 2015; Joseph, 2019)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>2.8.1 Botontkalking, weekend schema prednison</i></p> <p>Behandeling met een weekend schema prednison lijkt tot minder afname van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom (op DEXA) te leiden dan een dagelijks schema prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; (Escolar, 2011))</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p><i>2.8 Botontkalking, intermitterend schema (10 op 10 af)</i></p> <p>Het is onduidelijk of behandeling met een intermitterend schema prednison (10 op, 10 af) leidt tot minder afname van de botdichtheid dan een dagelijks schema prednison.</p> <p><i>Bronnen: (Ricotti, 2013)</i></p>

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>2.8 Botontkalking, weekend schema deflazacort</i></p> <p>Dagelijks gebruik van deflazacort lijkt te leiden tot meer kans op fracturen dan intermitterend (10 op, 10 af) gebruik van deflazacort, dagelijks prednison of intermitterend (10 op, 10 af) prednison.</p> <p><i>Bronnen: Joseph, 2019</i></p>
------------------------------	--

<p>- GRADE</p>	<p><i>2.9 Bijnierinsufficiëntie</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van deflazacort vergeleken met prednison op bijnierinsufficiëntie.</p>
---------------------------	---

Deelvraag-3 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een lage dosering vergeleken met een hoge dosering?

<p>- GRADE</p>	<p><i>3.1 Functionele vaardigheden</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat verlies van loopfunctie.</p>
---------------------------	---

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>3.2 Respiratoire functie</i></p> <p>Er lijkt geen verschil in respiratoire functie (FVC) tussen een dagelijkse prednison dosering van 0,75 mg/kg/dag en van 0,3 mg/kg/dag gemeten over een periode van 6 maanden. Er is geen GRADE-beoordeling mogelijk over de effecten op langere termijn.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; Griggs, 1991)</i></p>
------------------------------	--

<p>- GRADE</p>	<p><i>3.3 Cardiale functie</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat cardiale functie.</p>
---------------------------	--

<p>- GRADE</p>	<p><i>3.4 Scoliose</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat scoliose.</p>
---------------------------	--

<p>Laag GRADE</p>	<p><i>3.5 Stemming en gedrag</i></p> <p>Een dagelijkse dosering prednison van 0,75 mg/kg/dag lijkt tot meer verandering in gedrag te leiden vergeleken met een dosering van 0,3 mg/kg/dag.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; Griggs, 1991)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p><i>3.6 Gewichtsverandering</i></p> <p>Een dagelijkse dosering prednison van 0,75 mg/kg/dag lijkt tot een grotere toename in gewicht te leiden vergeleken met een dosering van 0,3 mg/kg/dag.</p> <p><i>Bronnen: (Matthews, 2016; Griggs, 1991)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p><i>3.7 Afbuiging van de lengtegroei</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat afbuiging van de lengtegroei.</p>
<p>- GRADE</p>	<p><i>3.8 Botontkalking</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat verlies van botontkalking.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Voor deelvraag-1 werden acht studies gevonden (Matthews, 2016; Bonifati, 2000 en Karimzadeh, 2012; Griggs, 2016; Ricotti, 2013; Bello, 2015; Joseph, 2019, Lamb, 2016, Trucco 2020) voor deelvraag-2 vijf studies (Matthews, 2016; Escolar, 2011; Ricotti, 2013; Bello, 2015; Joseph, 2019, Trucco 2020) en voor deelvraag-3 drie studies (Matthews, 2016; Griggs, 1991 en Mendell, 1989; Griggs, 2016).

Matthews (2016) is een systematische Cochrane review waarin het effect van minimaal drie maanden corticosteroiden bij jongens met Duchenne spierdystrofie (DMD) werd onderzocht op loopvaardigheid, spierkracht, functionele vaardigheden en kwaliteit van leven. Er werden twee RCT's geïnccludeerd die deflazacort met prednison vergeleken (Bonifati, 2000 en Karimzadeh, 2012), één RCT die een weekend schema met een dagelijks schema vergeleek (Escolar, 2011) en twee RCT's die een hoge met een lage dosering vergeleken (Griggs, 1991 en Mendell, 1989).

In de RCT van **Bonifati (2000)** kregen patiënten 1) dagelijks 0,9 mg/kg deflazacort (N=8; gemiddeld 8,6 jaar) of 2) dagelijks 0,75 mg/kg prednison (N=11, gemiddeld 7,5 jaar) gedurende 1 jaar. Primair werd het effect op spierkracht en functionele vaardigheden onderzocht. De belangrijkste beperking van de studie is dat een aantal data alleen grafisch, zonder een maat van spreiding zijn weergegeven. In de studie van **Karimzadeh (2012)**

kregen patiënten 1) dagelijks 0,9 mg/kg deflazacort (N=17, gemiddeld 7,1 jaar) of 2) dagelijks 0,75 mg/kg prednison (N=17, gemiddeld 7,4 jaar) gedurende 18 maanden. Primair werd het effect op functionele vaardigheden onderzocht. Het is niet helemaal duidelijk of de randomisatie adequaat werd uitgevoerd en of patiënten en onderzoekers waren geblindeerd. Daarnaast was er een hoge mate van uitval (35,3%: 8 stopten met de therapie waarvan n=3 deflazacort en n=5 prednison; na 1 jaar waren er aanvullend n=4 drop-outs in de prednisonarm vanwege gewichtstoename. Er wordt niets vermeld over het niveau van motorisch functioneren van de patiënten in beide studies. Spierkracht, functionele vaardigheden, longfunctie, fracturen, gewichtstoename, gedrag en cardiale ejectiefractie werden gemeten.

In de RCT van **Escolar (2011)** kregen patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 7,3 jaar, 1) alleen in het weekend een dosering van 5 mg/kg/weekenddag (en een dagelijks placebo) (N=32) of 2) een dagelijkse dosering van 0,75 mg/kg/dag (en een weekend placebo) (N=32) gedurende 1 jaar. Primair werd het effect op spierkracht onderzocht. Alle patiënten waren ambulante bij aanvang van de studie. Spierkracht (primaire uitkomstmaat) (MRC), functionele vaardigheden, longfunctie, gewicht, gedrag en botdichtheid (DEXA) werden gemeten.

In de RCT van **Griggs (1991)** kregen patiënten gedurende 6 maanden 1) een dagelijkse dosering van 0,75 mg/kg prednison (N=34, gemiddeld 9,36 jaar) of 2) een dagelijkse dosering van 0,3 mg/kg prednison (N=33, gemiddeld 9,63 jaar). Spierkracht (primaire uitkomstmaat), functionele vaardigheden, longfunctie, gewichtsverandering en gedrag werden gemeten. In de RCT van **Mendell (1989)** kregen patiënten 1) een dagelijkse dosering van 0,75 mg/kg prednison (N=30, gemiddeld 9,16 jaar) of 2) een dagelijkse dosering van 1,5 mg/kg prednison (N=30, gemiddeld 9,16 jaar) gedurende 6 maanden. Spierkracht, functionele vaardigheden (primaire uitkomstmaten), longfunctie, gewichtsverandering en gedrag werden gemeten. Geen van de geïncludeerde studies in Matthews (2016) onderzocht verlenging van de loopfase.

Griggs (2016) is een RCT die de effectiviteit onderzocht van dagelijks gebruik van deflazacort in twee verschillende doseringen gedurende 40 weken ten opzichte van prednison bij jongens met DMD. Er werden vier armen vergeleken: 1) deflazacort 0,9 mg/kg/dag (N=51, gemiddeld 8,8 jaar); 2) deflazacort 1,2 mg/kg/dag (N=49, gemiddeld 8,8 jaar), 3) prednison 0,75 mg/kg/dag en 4) placebo. De placebogroep werd na 12 weken gerandomiseerd naar een van de drie behandelgroepen. Spierkracht (MRC) (primaire uitkomstmaat), functionele vaardigheden, BMI, lengte en gedrag werden onderzocht. De grootste beperking van de studies is dat de niet significante resultaten alleen globaal worden beschreven.

Joseph (2019) is een observationele studie die de data beschrijft vanuit de 'UK NorthStar database', een database waarin vanuit 23 deelnemende centra in de UK data over corticosteroïdengebruik bij kinderen met DMD werden verzameld, met een maximale follow up van 12 jaar. Primair werd het effect van corticosteroïden op fracturen en secundair op groei onderzocht. Data werden geïncludeerd indien er minstens twee meetmomenten hadden plaatsgevonden en details over corticosteroïdengebruik compleet waren. Er werd een vergelijking gemaakt tussen 1) dagelijks prednison, gemiddeld 0,5 mg/kg/dag (N=152); 2) intermitterend prednison (10 op 10 af), gemiddeld 0,3 mg/kg/dag (N=131); 3) dagelijks deflazacort, gemiddeld 0,6 mg/kg/dag (N=41); 4) intermitterend deflazacort (10 op 10 af), gemiddeld 0,3 mg/kg/dag (N=13) en 5) geen corticosteroïden (N=44). Een belangrijk punt bij deze studie is dat de dagelijkse hydrocortison equivalent structureel hoger lag voor prednison dan voor deflazacort: dagelijks deflazacort ($46,5 \pm 12,8$ mg/m²/dag),

dagelijks prednison ($57,5 \pm 19,4$ mg/m²/dag), intermitterend deflazacort ($20,6 \pm 5,4$ mg/m²/dag) en intermitterend prednison ($30,6 \pm 10,7$ mg/m²/dag). Daarom zijn frequentere bijwerkingen die optraden bij de lagere doseringen wel meegenomen (zoals lengtegroei), maar frequentere bijwerkingen die optraden bij de hogere doseringen niet (zoals gewichtstoename). De gemiddelde leeftijd van het cohort op baseline was 6,9 jaar (IQ range: 4,9 tot 7,2). Fracturen, lengte en BMI werden onderzocht. Data werden gecorrigeerd voor verschillende factoren van confounding.

Ricotti (2013) is een prospectief longitudinaal observationeel onderzoek dat de data beschrijft van de NorthStar clinical network database uit de UK en primair het verlies van loopfunctie onderzocht. Hierin werden data verzameld van corticosteroïdengebruik bij kinderen met DMD, met een gemiddelde follow up van 2,5 tot 3,2 jaar. In totaal werden data van 360 jongens geregistreerd waarbij twee armen konden worden onderscheiden voor analyse: 1) intermitterend prednison: 10 op, 10 af (N=184) en 2) dagelijks prednison (N=168). De prednisongroep met intermitterend schema had een gemiddelde dosering van 0,6 mg/kg/dag en een gemiddelde duur van behandeling van 3,6 jaar en de prednisongroep met dagelijks gebruik had een gemiddelde dosering van 0,5 mg/kg/dag en een gemiddelde duur van behandeling van 4,3 jaar. Patiënten die switchten van medicament werden bij de groep geanalyseerd waar ze de meerderheid van behandeling van kregen (N=70/352 (19,9%). Van deze patiënten zijn de karakteristieken niet goed beschreven. Verlies van loopfunctie en bijwerkingen werden gerapporteerd. Bijwerkingen werden als matig geclassificeerd op het moment dat de eerste verschijnselen optraden en als ernstig indien er sprake was van een verergering van bijwerkingen. Bijwerkingen zoals gedrag, slapeloosheid, buikpijn, reflux, vergrote eetlust en infecties werden gerapporteerd. Data werden gecorrigeerd voor verschillende factoren van confounding.

Bello (2015) is een prospectieve observationele studie die de data beschrijft van patiënten die werden geïnccludeerd in de Duchenne Muscular Dystrophy Natural History Study vanuit de Cooperative International Neuromuscular Research Group waar 20 centra internationaal aan deelnemen. Primair werd het moment van verlies van ambulantie onderzocht en secundair bijwerkingen. Jongens met DMD tussen de twee en vijf jaar die > één jaar werden behandeld met corticosteroïden met een gemiddelde follow up van 3,8 jaar werden geïnccludeerd voor analyse. Er konden vier groepen worden geïdentificeerd op basis van meest dominante schema: 1) dagelijks prednison (N=94), gemiddeld 0,56 mg/kg/dag; 2) dagelijks deflazacort (N=80), gemiddeld 0,68 mg/kg/dag; 3) weekend prednison (N=19), gemiddeld 0,98 mg/kg/weekenddag en 4) intermitterend prednison (bestaande uit 10 op, 10 af (N=2), 5 dagen/week (N=5), om de dag (N=1). De groep met intermitterend gebruik werd te klein en te heterogeen geacht om voor deze literatuuranalyse mee te kunnen nemen. Voor de dagelijkse prednison en dagelijkse deflazacort groepen moet vermeld worden dat het hier gaat om het meest dominante regime dat patiënten kregen, er werd geen gestandaardiseerd schema voor alle patiënten toegepast. Hierdoor bestaat er een zekere mate van variabiliteit rondom de resultaten. Verlies van loopfunctie, gewichtstoename, afbuiging in de lengtegroei, verandering van gedrag en botontkalking werden onderzocht. Data werden gecorrigeerd voor verschillende factoren van confounding.

Lamb (2016) is een retrospectief observationeel onderzoek dat de data beschrijft van jongens met DMD tot 12 jaar of tot het moment van verlies van loopfunctie op groei van meerdere centra in de VS. In totaal werden data beschreven van 324 jongens met 1) prednison gebruik bij 136 jongens, waarvan 102 jongens dit dagelijks gebruikten en 2) deflazacort bij 56 jongens waarvan 45 dit dagelijks gebruikten. Prednison (n=34) en deflazacort (n=11) werd door het resterend cohort minder dan dagelijks gebruikt. Middels een linear mixed effecten analyse

werden verschillen geanalyseerd voor type corticosteroïd (prednison of deflazacort) en gebruik (dagelijks of minder dan dagelijks per type corticosteroïd) voor de uitkomstmaten lengte, gewicht en BMI. Er werd gecorrigeerd voor confounding van geboortjaar en etniciteit.

Trucco (2020) is een observationele retrospectieve studie met een follow up van 5 jaar waarin de data van de North Star database uit het Londense Dubowitz Neuromuscular Centrum werden beschreven. Primair was het eindpunt cardiorespiratoire capaciteit. Er werden in de studie in totaal 270 patiënten geanalyseerd, met een gemiddelde leeftijd tijdens het eerste onderzoek van $6,2 \pm 2,3$ jaar waarbij drie armen werden geanalyseerd: 1) $\geq 60\%$ van de behandelingsduur een dagelijks schema ($N=66$); 2) $\geq 60\%$ van de behandelingsduur een intermitterend schema ($n=182$) en 3) geen corticosteroïden. Van het cohort was 13% loss to follow up. Voor deze module werden alleen de eerste 2 armen (dagelijks schema en intermitterend schema) meegenomen. Verlies van loopfunctie, respiratoire functie, scoliose en cardiale functie werden geanalyseerd met behulp van een mixed regressiemodel gecorrigeerd voor longitudinale data en leeftijd op baseline. Van deze patiënten nam een gedeelte deel aan een interventietrial met ACE remming en een bètablokker (Heart Protection Trial), deze patiënten werden geexcludeerd in de analyses van de cardiale data. Van de overgebleven cohort had $n=52$ patiënten een dagelijks schema gevolgd en $n=156$ patiënten een intermitterend schema gevolgd.

Resultaten

Deelvraag-1 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van deflazacort vergeleken met prednison?

Werking

1.1

1.1.1 Uitkomstmaat: functionele vaardigheden: verlies van loopfunctie

Deze uitkomstmaat werd door Bello (2015) gerapporteerd en hierbij werd gecorrigeerd voor random effecten afhankelijk van studie site. Bello (2015) vond dat patiënten de loopfunctie eerder verloren bij het gebruik van dagelijks prednison (hazard ratio (HR) $0,490 \pm 0,08$) dan bij het gebruik van dagelijks deflazacort ($0,294 \pm 0,053$), wat statistisch significant was ($p=0,003$). De ongecorrigeerde mediane leeftijd van verlies van loopfunctie was 11,2 jaar voor prednison en 13,9 jaar voor deflazacort, $p=0,0001$.

1.1.2 Uitkomstmaat: functionele vaardigheden: functionele testen

Bonifati (2000) beschreef dat er geen significante verschillen waren op functionele vaardigheden gemeten met functionele testen (10 m lopen, opstaan vanaf een stoel en vanaf de vloer en 4 treden klimmen) na 1 jaar tussen dagelijks deflazacort en dagelijks prednison. Karimzadeh (2012) vermeldde een samengestelde score van functionele testen (10 meter lopen, opstaan vanaf zittende positie naar een staande positie en 4 treden van 17 cm klimmen). Na 1 jaar was het gemiddelde verschil met baseline $14,99\% \pm 11,19\%$ (range 0 tot 40%) voor de dagelijkse deflazacort groep en $18,07\% \pm 5,2\%$ (range, 20% tot 25%) voor de dagelijkse prednisongroep ($p=0,001$) in het voordeel van de deflazacort groep. Griggs (2016) rapporteerde de tijd van het klimmen van 4 treden en vond een statistisch significant verschil tussen deflazacort $0,9$ mg/kg/dag en prednison ($p=0,0461$), in het voordeel van deflazacort $0,9$ mg/kg/dag en tussen deflazacort $1,2$ mg/kg/dag en dagelijks prednison ($p=0,0012$) na 52 weken, in het voordeel van deflazacort $1,2$ mg/kg/dag. Voor de andere testen, opstaan vanuit lig en lopen van 10 meter zijn de resultaten niet benoemd.

1.2 Uitkomstmaat: respiratoire functie

Griggs (2016) onderzocht respiratoire functie aan de hand van de FVC en rapporteerde dat er een significant

voordeel was bij deflazacort (1,2 mg/kg/dag) ten opzichte van dagelijks prednison in verandering van FVC tussen 12 en 52 weken, maar niet tussen deflazacort (0,9 mg/kg/dag) en prednison. Getallen worden niet vermeld. Karimzadeh (2012) rapporteerde dat er in geen van de groepen een abnormale vitale respiratoire capaciteit aanwezig was (< 80% van normaal gebaseerd op leeftijd en geslacht) en dat er geen between-group verschillen waren, getallen worden verder niet genoemd.

Trucco (2020) rapporteerde dat de mediane leeftijd waarop een FVC als percentage van de voorspelde waarde bij gezonden (FVC%P) < 50% werd bereikt lager was bij patiënten die met deflazacort werden behandeld (15,4 jaar) dan bij patiënten die met prednison werden behandeld (16,8 jaar) Dit leidde tot een hazard ratio van 2,3 (95% BI van 1,03 tot 5,51, $p=0,04$).

1.3 Uitkomstmaat: cardiale functie

Karimzadeh (2012) onderzocht cardiomyopathie, gemeten door vermindering van ejectie fractie, waarbij < 55% van de normaal waarde gebaseerd op leeftijd en geslacht. Er werden geen gevallen van cardiomyopathie gevonden na 1 jaar.

Trucco (2020) rapporteerde de mediane leeftijd waarop de linker ventrikel fractional shortening (LVFS) < 28% was. Voor de deflazacort groep was dit op 18 jaar en voor de prednisongroep op 16,6 jaar. Dit leidde tot een hazard ratio van 0,74 (95% BI van 0,27 tot 2,08, $p=0,57$).

1.4 Uitkomstmaat: scoliose

Karimzadeh (2012) rapporteerde dat één participant een scoliose had bij de start van de studie en die werd behandeld met een brace. Deze scoliose was niet verergerd na één jaar. Geen andere patiënten werden met scoliose gediagnosticeerd.

Bijwerking

1.5 Uitkomstmaat: stemming en gedrag

Bonifati (2000) onderzocht gedrag na 6 en na 12 maanden en vond na 6 maanden verandering van gedrag bij 4/9 patiënten in de deflazacort groep en bij 4/8 patiënten in de prednisongroep wat leidde tot een risk ratio (RR) van 0,89 (95% BI van 0,32 tot 2,43). Na 12 maanden werd verandering van gedrag gedetecteerd bij 6/9 patiënten in de deflazacort groep en bij 5/8 patiënten in de prednisongroep, wat leidde tot een RR van 1,07 (95% van 0,53 tot 2,17). Griggs (2016) onderzocht gedrag en vond na 40 weken bij 6/51 (8,8%) patiënten in de deflazacort 0,9 mg/kg/dag groep afwijkend gedrag, bij 4/49 (6,2%) patiënten in de deflazacort 1,2 mg/kg/dag groep en bij 3/ 46 (4,8%) patiënten in de prednison (0,75 mg/kg/dag) groep. Dit was statistisch niet significant verschillend. Bello (2015) vond geen statistisch significante verschillen tussen de dagelijkse prednisongroep (29/94 patiënten, 30%) en de dagelijkse deflazacort groep (26/80 patiënten, 33%) in veranderd gedrag.

1.6 Uitkomstmaat: gewichtsverandering

Matthews (2016) rapporteerde het gepoolde effect van % gewichtsverandering gemeten in de studies van Bonifati (2000) en Karimzadeh (2012). Het gepoolde effect laat een gemiddeld verschil zien van -9,52 (95% BI van -14,91 tot -4,12, $p=0,00054$) met een random effect model en een lage heterogeniteit (I^2 0%) in het voordeel van de dagelijkse deflazacort groep. Griggs (2016) rapporteerde een verandering van BMI (least squares) en vond een gemiddelde verandering van 2,29 (95% BI van 1,17 tot 2,87) in de deflazacort 0,9

mg/kg/dag groep, 2,37 (95% BI van 1,76 tot 2,99) in de deflazacort 1,2 mg/kg/dag groep en 3,60 (95% BI van 2,97 tot 4,24) in de prednisongroep. De prednisongroep toonde een statistisch significant grotere toename in BMI ten opzichte van de deflazacort 0,9 mg/kg/dag groep ($p=0,0024$) en de deflazacort 1,2 mg/kg/dag groep ($p=0,0063$).

Lamb (2016) rapporteerde de BMI Z-score en vond een verschil van $-0,20 \pm 0,07$, in het voordeel van de deflazacort groep ten opzichte van de prednisongroep, wat statistisch significant verschillend was ($p=0,005$). Bello (2015) vond geen statistisch significant verschil in gewichtstoename tussen de prednisongroep (67%) en de deflazacort groep (63%). Er staat niet beschreven hoe gewichtstoename werd gedefinieerd.

1.7 Uitkomstmaat: afbuiging in de lengtegroei

Joseph (2019) rapporteerde de verandering van lichaamslengte uitgedrukt in de standaard deviatie score en corrigeerde in het statistische model voor baseline standaard deviatie lengte score, leeftijd op baseline en duur van de follow-up (maximaal 12 jaar). Joseph (2019) vond een significant lagere waarde (kleiner) voor de dagelijkse deflazacort groep ($B=-0,69$ 95% BI -1,20 tot -0,17, $p=0,01$) vergeleken met de groep zonder corticosteroiden. Het verschil met intermitterende deflazacort was 0,18 (95% BI van -1,06 tot 1,42, $p=0,77$), met dagelijkse prednison was -0,39 (95% BI van -0,89 tot 0,05, $p=0,12$) en met intermitterende prednison was 0,15 (95% BI van -0,25 tot 0,54, $p=0,44$). Lamb (2016) vond een statistisch significante afbuiging in de lengtegroei voor de deflazacort groep ten opzichte van de prednisongroep van $0,41 \pm 0,06$, $p < 0,001$, wat gecorrigeerd werd voor geboortjaar en etniciteit. Griggs (2016) vond een verandering in lengte percentiel na 52 weken van -11,43 (95% BI -15,56 tot -7,41) voor de deflazacort 0,9 mg/kg/dag groep, -17,04 (95% BI -21,37 tot -12,71) voor de deflazacort 1,2 mg/kg/dag groep en -7,04 (-11,32 tot 2,76) voor de prednisongroep. De afbuiging in lengtegroei was statistisch significant verschillend tussen de prednisongroep en de deflazacort 1,2 mg/kg/dag groep ($p=0,0015$) maar niet voor de deflazacort 0,9 mg/kg/dag groep ($p=0,2172$). Bello (2015) vond een grotere afbuiging in de lengtegroei voor de dagelijkse deflazacort groep 48/80 patiënten (60%) dan in de dagelijkse prednisongroep 25/94 patiënten (27%) ($p < 0,001$).

1.8 Uitkomstmaat: botontkalking

Joseph (2019) rapporteerde een hazard ratio van 17 (95% BI 1,4 tot 108,8, $p=0,03$) voor het optreden van een fractuur bij patiënten die dagelijks deflazacort ontvangen ten opzichte van patiënten die geen corticosteroiden ontvangen. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd tijdens de laatste meting, voor gemiddelde hydrocortison equivalente dosering (in mg/m²/dag), voor mobiliteitsstatus en bisfosfonaat gebruik voorafgaand aan eerste fractuur. De hazard ratio was niet verhoogd voor patiënten die een ander regime (intermitterend deflazacort, dagelijks prednison, intermitterend prednison) ontvingen. Er werd geen directe vergelijking gemaakt tussen dagelijks deflazacort en de andere regimes. Bonifati (2000) vermeldde dat er één fractuur optrad in de deflazacort groep na vier maanden en geen fracturen in de prednisongroep.

1.9 Uitkomstmaat: bijnierinsufficiëntie

De uitkomstmaat bijnierinsufficiëntie werd door geen van de studies gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

1.1

1.1.1 Uitkomstmaat functionele vaardigheden: verlies van loopfunctie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verlies van loopfunctie is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.1.2 Uitkomstmaat functionele vaardigheden: functionele testen

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele testen is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1 risk of bias, alleen statistisch significante resultaten werden vermeld), het geringe aantal patiënten en de overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-1, imprecisie) en tegenstrijdige resultaten (-1, inconsistentie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.2 Uitkomstmaat: respiratoire functie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat respiratoire functie is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.3 Uitkomstmaat: cardiale functie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiale functie is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege het geringe aantal cases (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.4 Uitkomstmaat: scoliose

De bewijskracht voor de uitkomstmaat scoliose is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege het geringe aantal cases (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

1.5 Uitkomstmaat: stemming en gedrag

De bewijskracht voor de uitkomstmaat stemming en gedrag is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. Er wordt ook niet afgetrokken voor inconsistentie, publicatiebias, imprecisie of indirectheid. Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.6 Uitkomstmaat: gewichtsverandering

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverandering is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. Vanwege de aanwezigheid van de RCT's en grotere observationele studies wordt Bello (2015), waarbij niet duidelijk is hoe gewichtstoename is gedefinieerd, niet meegenomen voor de GRADE-beoordeling. Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.7 Uitkomstmaat: afbuiging in de lengtegroei

De bewijskracht voor de uitkomstmaat afbuiging in de lengtegroei is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. Er wordt ook niet afgetrokken voor inconsistentie, publicatiebias, imprecisie of indirectheid. Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.8 Uitkomstmaat botontkalking

De bewijskracht voor de uitkomstmaat botontkalking is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. Er wordt ook niet afgetrokken voor inconsistentie, publicatiebias, imprecisie of indirectheid. Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

1.9 Uitkomstmaat: bijnierinsufficiëntie

Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE beoordeling voor bijnierinsufficiëntie.

Deelvraag-2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een intermitterend schema vergeleken met een dagelijks schema?

Werking

2.1.1 Uitkomstmaat: functionele vaardigheden: verlies van loopfunctie

Ricotti (2013) rapporteerde de mediane leeftijd waarop de loopfunctie werd verloren: 12 jaar voor het intermitterende schema en 14,5 jaar voor het dagelijkse schema. Dit leidde tot een hazard ratio van 1,57 (95% BI van 0,87 tot 2,82, $p=0,13$). Data werden gecorrigeerd voor random effecten van behandelcentra.

Bello (2015) rapporteerde de mediane leeftijd waarop patiënten de loopfunctie verloren, dit was op 11,2 jaar voor de dagelijkse prednisongroep en 10,0 jaar voor de weekend prednisongroep, wat statistisch niet significant verschillend was. De hazard ratio voor het verliezen van de loopfunctie was $0,382 \pm 0,058$ voor het dagelijkse schema en $0,508 \pm 0,135$ voor het weekend hoge dosering schema. Deze hazard ratio's waren statistisch niet significant verschillend van elkaar, waarbij moet worden opgemerkt dat maar weinig patiënten het weekend schema ($N=19$) volgden. Trucco (2020) rapporteerde een verlies van loopfunctie (< 10 m zelfstandig kunnen lopen) op een mediane leeftijd van 12,5 (interkwartiele range 5,7) voor dagelijks corticosteroiden, 12,0 (4) voor intermitterend corticosteroiden en 10,5 (2,1) voor geen corticosteroiden. De schema's verschilden onderling niet statistisch significant.

2.1.2 Uitkomstmaat: functionele vaardigheden: functionele testen

Matthews (2016) rapporteerde de resultaten van de studie van Escolar (2011) voor opstaan vanuit lig en vond geen verschil tussen een dagelijks schema vergeleken met een weekend schema (dagelijks 0,15 seconden lager met 95% BI van -0,02 tot 0,32). Voor het lopen van 10m werd ook geen verschil gevonden: 0,0 (95% BI van -0,21 tot 0,21).

2.2 Uitkomstmaat: respiratoire functie

Escolar (2011) rapporteerde de forced vital capacity (FVC) in % van voorspelde waarde op basis van leeftijd en geslacht en vond voor de weekenddosering een verbetering van $5 \pm 15,7\%$ en voor de dagelijkse dosering een

verbetering van $0,6 \pm 24\%$ wat leidde tot een niet statistisch significant verschil van $4,40\%$ (95% BI van $-9,79$ tot $18,59$). Ricotti (2013) beschreef dat de respiratoire uitkomstmaten niet verschilden tussen het intermitterende (10 op, 10 af) en dagelijkse regime. Data worden verder niet gepresenteerd. Trucco (2020) rapporteerde de mediane leeftijd waarop de $FVC < 50\%$ was. Dit was het geval op $16,1$ jaar bij dagelijkse corticosteroïden en op $16,3$ jaar bij een intermitterend schema ($p=0,86$). De afname in $FVC\%P$ was groter bij een dagelijks schema, echter dit was ook niet statistisch significant verschillend van een intermitterend schema ($p=0,27$).

2.3 Uitkomstmaat: cardiale functie

Trucco (2020) rapporteerde het aantal patiënten dat een linker ventrikel verkortingsfractie van $< 28\%$ bereikte binnen de studie: $10/52$ ($26,9\%$) voor een dagelijks schema en $41/156$ ($26,3\%$) voor een intermitterend schema. Dit gebeurde op een mediane leeftijd van $16,6$ jaar. De linkerventrikelverkortingsfractie nam af met $0,53\%$ (95% BI van $-0,67$ tot $-0,40$) per jaar bij patiënten met corticosteroïden, waarbij er geen verschil was tussen de schema's ($p=0,59$). Ricotti (2013) beschreef dat de cardiale uitkomstmaten niet verschilden tussen het intermitterende (10 op, 10 af) en dagelijkse regime. Data worden verder niet gepresenteerd.

2.4 Uitkomstmaat: scoliose

Trucco (2020) rapporteerde het aantal patiënten dat een Cobbse hoek van $> 20^\circ$ bereikte (röntgenfoto). Bij een dagelijks schema was dat $7/66$ ($21,1\%$) en bij een intermitterend schema $44/182$ ($24,2\%$). De leeftijd waarop dat gebeurde was $17,1$ jaar en dit verschilde niet tussen schema's.

Bijwerking

Ricotti (2013) rapporteerde dat matige bijwerkingen (de eerste verschijnselen) vaker voorkwamen bij een dagelijks schema dan bij een intermitterend schema (10 op, 10 af) prednison (*cushingoïd uiterlijk* 33% en 15% , hyperactiviteit 23% en 15% , gastro-intestinale symptomen 14% en 6% en hypertensie 22% en 5% , respectievelijk). Ernstige bijwerkingen (verergering van bijwerkingen) kwamen niet statistisch significant vaker voor in de dagelijkse doseringsgroep.

2.5 Uitkomstmaat: stemming en gedrag

Escolar (2011) onderzocht stemming en gedrag aan de hand van de 'child behaviour checklist' en vond de volgende verschillen voor een weekend schema ten opzichte een dagelijks schema:

- domein angst en depressie: niet statistisch significant verschil van $-1,0$ ($-4,99$ tot $2,99$);
- domein concentratieproblemen: een statistisch significant verschil van $2,0$ (95% BI van $2,40$ tot $6,40$);
- domein agressief gedrag: een niet statistisch significant verschil van $1,0$ (95% BI van $-3,52$ tot $5,52$)

Hierbij duidt een negatief getal op voordeel voor het weekend schema en een positief getal op voordeel voor een dagelijks schema.

Ricotti (2013) rapporteerde het aantal personen dat veranderd gedrag vertoonde. Emotionele instabiliteit werd bij $23/191$ (12%) van de patiënten in de 10 op 10 af groep waargenomen en bij $32/160$ (19%) van de patiënten in de dagelijkse groep ($p=0,06$). Agressiviteit werd bij $41/191$ (21%) van de patiënten in de 10 op 10 af groep waargenomen en bij $49/169$ (29%) van de patiënten in de dagelijkse groep ($p=0,09$). Bello (2015) rapporteerde dat er gedragsverandering werd waargenomen bij $28/94$ (30%) patiënten met een dagelijks schema en $8/19$ (42%) met een weekendschema en $2/13$ (15%). Dit was niet statistisch significant verschillend van elkaar.

2.6 Uitkomstmaat: gewichtsverandering

Escolar (2011) onderzocht gewichtsverandering aan de hand van BMI en vond een BMI van $17,8 \pm 3,3$ in de weekend groep en $19,6 \pm 4,2$ in de dagelijkse doseringsgroep wat leidde tot een niet statistisch significant gemiddeld verschil van $-1,80$ (95% BI van $-3,74$ tot $0,14$). Bello (2015) vond een gewichtstoename bij 36/94 patiënten (67%) met een dagelijks prednison schema en bij 15/19 patiënten (79%) met een hoge dosering weekend schema wat statistisch niet significant verschillend was.

Ricotti (2013) vond een statistisch significante toename in BMI Z-score bij zowel een dagelijks schema als een intermitterend schema (10 op, 10 af) met een grotere toename bij het dagelijkse schema met een statistisch significant gemiddeld verschil van $0,43$ gewogen Z-score (95% $0,78$ tot $1,40$, $p < 0,001$). Joseph (2019) rapporteerde de verandering van BMI uitgedrukt in de Z-score en corrigeerde in het model voor baseline BMI Z-score, leeftijd op baseline en duur van de follow-up. Vergeleken met geen corticosteroïden was er een statistisch significant verschil ($B: 0,65$; 95% BI van $0,14$ tot $1,15$, $p = 0,01$) voor een dagelijks prednison schema maar niet voor het intermitterende (10 op, 10 af) prednison schema ($-0,01$ (95% BI van $-0,42$ tot $0,41$, $p = 0,99$). Het dagelijkse deflazacort schema was niet statistisch significant verschillend van geen corticosteroïden en liet hetzelfde beeld zien ($0,00$ (95% BI van $-0,94$ tot $0,94$, $p = 0,99$) als het intermitterende (10 op, 10 af) deflazacort schema ($0,04$ (95% BI $-0,54$ tot $0,63$, $p = 0,88$)).

2.7 Uitkomstmaat: afbuiging in de lengtegroei

Escolar (2011) onderzocht lengtegroei en vond een lengte van 124 ± 11 cm in de weekendgroep en 123 ± 11 cm in de dagelijkse doseringsgroep wat leidde tot een mean difference van $1,00$ cm (95% BI van $-4,67$ tot $6,67$). Bello (2015) rapporteerde dat 25/94 (27%) patiënten met een dagelijks schema afbuiging in de lengtegroei vertoonden en 1/19 (5%) van de patiënten met een weekend schema. Deze groepen waren niet statistisch significant verschillend van elkaar.

Ricotti (2013) onderzocht lichaamslengte middels de Z-score en vond een statistisch significante kleinere lichaamslengte bij een dagelijks prednison schema ten opzichte van een intermitterend prednison schema (10 op, 10 af) met een mean difference van $-1,09$ (95% BI van $0,78$ tot $1,40$, $p < 0,001$). Dit was gecorrigeerd voor de behandelingsduur (tijd dat patiënten corticosteroïden gebruikten). Joseph (2019) rapporteert de verandering van lichaamslengte uitgedrukt in de standaard deviatie score en corrigeert in het statistische model voor baseline standaard deviatie lengte score, leeftijd op baseline en duur van de follow-up. Joseph (2019) vond een significant lagere waarde (kleiner) voor de dagelijkse deflazacort groep ($B = -0,69$ 95% BI $-1,20$ tot $-0,17$, $p = 0,01$) terwijl er geen verschil was voor de intermitterende (10 op, 10 af) deflazacort $0,18$ (95% BI van $-1,06$ tot $1,42$, $p = 0,77$) vergeleken met de groep zonder corticosteroïden. Dit leidde tot een gemiddeld verschil tussen de dagelijkse deflazacort en het intermitterende schema (10 op, 10 af) deflazacort van $0,87$ (95% BI van $-0,35$ tot $2,09$). Een belangrijke kanttekening hierbij is dat de cumulatieve doseringen van deflazacort dagelijks en intermitterend lager zijn dan die van de prednisongroepen. Het dagelijkse prednison schema liet geen verschil zien: $-0,39$ (95% BI van $-0,89$ tot $0,05$, $p = 0,12$) net als het intermitterende (10 op, 10 af) prednison schema: $0,15$ (95% BI van $-0,25$ tot $0,54$, $p = 0,44$) in vergelijking tot geen corticosteroïden. Dit leidde tot een mean difference tussen het dagelijkse prednison schema en het intermitterende (10 op, 10 af) prednison schema van $0,54$ (95% BI van $-0,09$ tot $1,17$).

2.8 Uitkomstmaat: botontkalking

Escolar (2011) onderzocht botontkalking middels een DEXA scan na 12 maanden en vond een verandering in de Z-score van de lumbale wervelkolom in het voordeel van de weekend dosering ($-0,88 \pm 0,85$) ten opzichte van de dagelijkse prednison dosering ($-1,33 \pm 0,91$) wat leidde tot een mean difference van 0,45 (95% BI van -0,02 tot 0,92, $p=0,06$). De verandering in Z-score van baseline tot 12 maanden was in het voordeel van het weekend schema: een verbetering van +0,26 ten op zichten van een achteruitgang van -0,30 bij de dagelijkse dosering ($p=0,001$).

Bello (2015) rapporteerde het aantal patiënten dat een lage botdichtheid had of een fractuur opliep. Er werd hierin geen onderscheid gemaakt. Dit werd gevonden bij 21/94 (22%) van de jongens met een dagelijks schema en bij 5/19 (26%) van de jongens met een weekend schema. Dit was statistisch niet significant verschillend van elkaar.

Ricotti (2013) onderzocht botontkalking met behulp van een DEXA scan van de lumbale wervelkolom en rapporteerde het aantal patiënten dat $\leq -2,5$ Z-score hadden. Bij 9/184 (5%) van de jongens met een intermitterend (10 op, 10 af) schema prednison werd dit gevonden in vergelijking met 14/168 (8%) van de jongens met een dagelijks schema prednison ($p=0,1$). Daarnaast werden vertebrale fracturen, gedefinieerd door het North Star Neuromuscular Clinical Network (NSCN) als wigfracturen vermeld. Bij 8/191 (4%) van de jongens met een intermitterend schema was dit zichtbaar op laterale wervelkolom foto's en bij 19/169 (8%) van de jongens met een dagelijks schema ($p=0,1$).

Joseph (2019) rapporteerde een hazard ratio van 17 (95% BI 1,4 tot 108,8, $p=0,03$) voor het optreden van een fractuur bij patiënten die dagelijks deflazacort ontvangen ten opzichte van patiënten die geen corticosteroïden ontvangen. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd tijdens de laatste meting, gemiddelde hydrocortison equivalente dosering (in $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$), mobiliteitsstatus en bisfosfonaat gebruik voorafgaand aan eerste fractuur. De hazard ratio was niet verhoogd voor patiënten die een ander regime (deflazacort intermitterend, prednison dagelijks, prednison intermitterend) ontvingen.

2.9 Uitkomstmaat: bijnierinsufficiëntie

De uitkomstmaat bijnierinsufficiëntie werd door geen van de studies gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

2.1.1 Uitkomstmaat functionele vaardigheden: verlies van loopfunctie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verlies van loopfunctie is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege overlap van het betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van klinische relevantie (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Uitkomstmaat: functionele vaardigheden: functionele testen

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele testen is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en de overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op

GRADE 'laag'.

2.2 Uitkomstmaat: respiratoire functie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat respiratoire functie is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en de overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2.3 Uitkomstmaat: cardiale functie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiale functie is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege het geringe aantal cases (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

2.4 Uitkomstmaat: scoliose

De bewijskracht voor de uitkomstmaat scoliose is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege het geringe aantal cases (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

2.5 Uitkomstmaat: stemming en gedrag

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverandering is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. Er wordt ook niet afgetrokken voor inconsistentie, publicatiebias, imprecisie of indirectheid. Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2.6 Uitkomstmaat: gewichtsverandering

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverandering is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. Er wordt ook niet afgetrokken voor inconsistentie, publicatiebias, imprecisie of indirectheid. Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2.7 Uitkomstmaat: afbuiging in de lengtegroei

De bewijskracht voor de uitkomstmaat afbuiging in de lengtegroei is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. Er wordt ook niet afgetrokken voor inconsistentie, publicatiebias, imprecisie of indirectheid. Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2.8.1 Uitkomstmaat botontkalking, weekend schema

De bewijskracht voor de uitkomstmaat botontkalking bij een weekend schema vergeleken met een dagelijks schema is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en de overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2.8.2 Uitkomstmaat botontkalking, intermitterend schema

De bewijskracht voor de uitkomstmaat botontkalking is niet verlaagd voor risk of bias omdat dit al verdisconteerd zit in het starten op een laag niveau bij observationeel onderzoek. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege het beperkte aantal cases (-1, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'laag', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

2.9 Uitkomstmaat: bijnierinsufficiëntie

Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling voor bijnierinsufficiëntie.

Deelvraag-3 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een lage dosering vergeleken met een gangbare dosering?

Voor een gangbare dosering prednison wordt 0,75 mg/kg/dag aangehouden en voor deflazacort 0,9 mg/kg/dag.

Werking

3.1 Uitkomstmaat: functionele vaardigheden

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

3.2 Uitkomstmaat: respiratoire functie

Matthews (2016) rapporteerde de FVC die was onderzocht in de studies van Griggs (1991). Griggs (1991) vond na 6 maanden prednison gebruik een verandering van FVC van $1,67 \pm 0,29L$ in de prednison 0,75 mg/kg/dag groep en van $1,64 \pm 0,27L$ in de prednison 0,3 mg/kg/dag groep, wat leidde tot een gemiddeld verschil van 0,03 (95% BI van -0,10 tot 0,16, $p=0,66$).

3.3 Uitkomstmaat: cardiale functie

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

3.4 Uitkomstmaat: scoliose

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Bijwerking

3.5 Uitkomstmaat: stemming en gedrag

Matthews (2016) rapporteerde de uitkomstmaat gedrag die onderzocht was in de studies van Griggs (1991). Griggs (1991) vond dat 31/34 (91%) van de patiënten in de prednison 0,75 mg/kg/dag groep veranderd gedrag vertoonde ten opzichte van 19/33 (58%) van de patiënten in de prednison 0,3 mg/kg/dag groep, wat leidde tot een risk ratio van 1,58 (95% BI van 1,16 tot 2,16, $p=0,004$).

3.6 Uitkomstmaat: gewichtsverandering

Matthews (2016) rapporteerde het % gewichtstoename dat Griggs (1991) en Mendell (1989) onderzochten. Griggs (1991) rapporteerde een verandering van $15,78 \pm 7,47\%$ in de prednison 0,75 mg/kg/dag groep en $11,11 \pm 7,01\%$ in de prednison 0,3 mg/kg/dag groep, wat leidde tot een gemiddeld verschil van 4,67 (95% BI van 1,20 tot 8,14, $p=0,008$).

3.7 Uitkomstmaat: afbuiging in de lengtegroei

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

3.8 Uitkomstmaat: botontkalking

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

3.1 Uitkomstmaat *functionele vaardigheden*

Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat verlies van loopfunctie.

3.2 Uitkomstmaat: *respiratoire functie*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat respiratoire functie is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (-2; imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'

3.3 Uitkomstmaat: *cardiale functie*

Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat cardiale functie.

3.4 Uitkomstmaat: *scoliose*

Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat scoliose.

3.5 Uitkomstmaat: *stemming en gedrag*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat stemming en gedrag is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (-2; imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'

3.6 Uitkomstmaat: *gewichtsverandering*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverandering is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (-2; imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'

3.7 Uitkomstmaat: *afbuiging in de lengtegroei*

Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat afbuiging in de lengtegroei.

3.8 Uitkomstmaat *botontkalking*

Vanwege het ontbreken van studies is er geen GRADE-beoordeling mogelijk voor de uitkomstmaat botontkalking.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag-1 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van deflazacort vergeleken met prednison?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: deflazacort;

C: prednison;

O: 1) uitstellen van mijlpalen of het verlies van functie:

Functionele vaardigheden: 1) verlies van ambulantie en 2) achteruitgang op functionele testen.

Respiratoire capaciteit: starten van non-invasieve beademing/ afname van forced vital capacity (FVC).

Cardiale functie: bereiken van cardiomyopathie/ daling van de linkerventrikelfunctie. Chirurgische scolioscorrectie.

2) bijwerkingen:

Stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking: fracturen, bijnierinsufficiëntie en afbuiging in de lengtegroei.

Deelvraag-2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een intermitterend schema vergeleken met een dagelijks schema?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: dagelijks;

C: intermitterend;

O: 1) uitstellen van mijlpalen of het verlies van functie:

Functionele vaardigheden: 1) verlies van ambulantie en 2) achteruitgang op functionele testen.

Respiratoire capaciteit: starten van non-invasieve beademing/ afname van forced vital capacity (FVC).

Cardiale functie: bereiken van cardiomyopathie/ daling van de linkerventrikelfunctie. Chirurgische scolioscorrectie.

2) bijwerkingen:

Stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking: fracturen, bijnierinsufficiëntie en afbuiging in de lengtegroei.

Deelvraag-3 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van lage dosering vergeleken met een hoge dosering?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: lage dosering;

C: hoge dosering;

O: 1) uitstellen van mijlpalen of het verlies van functie:

Functionele vaardigheden: 1) verlies van ambulantie en 2) achteruitgang op functionele testen.

Respiratoire capaciteit: starten van non-invasieve beademing/ afname van forced vital capacity (FVC).

Cardiale functie: bereiken van cardiomyopathie/ daling van de linkerventrikelfunctie. Chirurgische scolioscorrectie.

2) bijwerkingen:

Stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking: fracturen, bijnierinsufficiëntie en afbuiging in de lengtegroei.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte achteruitgang van functionele vaardigheden een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en starten van non-invasieve beademing/daling van de FVC, bereiken van cardiomyopathie/daling van de linkerventrikelfunctie, voorkomen van chirurgische scolioscorrectie, stemming en gedrag, gewichtstoename, afbuiging in de lengtegroei, botontkalking: fracturen en bijnierinsufficiëntie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Functionele vaardigheden werden in twee categorieën beschreven: 1) verlies van ambulante en 2) overige functionele vaardigheden, gemeten met functionele testen. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verlenging van de loopfase van 6 tot 12 maanden als een klinisch (patiënt) relevant verschil. De werkgroep definieerde behoud van functionele vaardigheden (bijvoorbeeld mogelijkheid om te lopen, traplopen, op te staan van de grond, de armen tegen de zwaartekracht te heffen, een game controller te hanteren et cetera) of het minder snel achteruitgaan ten opzichte van de controlegroep als een klinisch (patiënt) relevant verschil (McDonald, 2013). Voor de getimede testen werd een klinisch relevant verschil voor de patiënt van 3,6 seconden (31,3%) voor het opstaan van de grond, 1,4 seconden (18,9%) voor het lopen/rennen van 10 meter en 2,2 seconden (31,9%) voor het beklimmen van 4 traptreden en 31,7 m (8-9%) voor 6 minuten wandeltest aangehouden (McDonald, 2013). Voor de NSAA wordt een verschil van 9 punten op de 0 tot 100 schaal als klinisch relevant gezien (Mayhew, 2013).

Voor het uitstellen van non-invasieve beademing werd eveneens een verschil van 6 tot 12 maanden als een voor de patiënt klinisch relevant verschil gezien. Voor de uitkomstmaat stemming en gedrag wordt een score boven de 69 op de child behavior checklist als patiënt klinisch relevant bevonden. Voor de uitkomstmaat gewichtstoename werd een toename in gewicht naar lengte en/of van de Body Mass Index (BMI) van 1 standaarddeviatie klinisch relevant bevonden. Voor een afbuiging in de lengtegroei werd eveneens een afbuiging van 1 SD als klinisch relevant bevonden. Voor de uitkomstmaat fracturen werd een hazard ratio van 2 of een afname van 1 SD voor de Z-score voor botdichtheid van de lumbale wervelkolom op DEXA scan als klinisch relevant bevonden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 23 september 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 438 treffers op. Aanvullend is op 20 mei 2020 een recente studie toegevoegd. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in ten minste twee databases, risk of bias beoordeling aanwezig en de resultaten van individuele studies voldoende gepresenteerd) of RCT of observationeel onderzoek waarin een vergelijking is gemaakt tussen 1) deflazacort en prednison; 2) dagelijks schema of intermitterend of 3) hoge en lage dosering bij > 20 (10 per arm) patiënten. Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn gerapporteerd. Observationeel onderzoek werd geselecteerd indien er geen systematische reviews of RCT's beschikbaar waren voor de betreffende vergelijking en er gecorrigeerd werd voor relevante factoren van confounding.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 19 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 12 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Twaalf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bello, L., Gordish-Dressman, H., Morgenroth, L. P., Henricson, E. K., Duong, T., Hoffman, E. P., ... & McDonald, C. M. (2015). Prednison/prednison and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*, 85(12), 1048-1055.
- Bonifati, M. D., Ruzza, G., Bonometto, P., Berardinelli, A., Gorni, K., Orcesi, S., ... & Angelini, C. (2000). A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednison in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*, 23(9), 1344-1347.
- Dineen, R., Thompson, C. J., & Sherlock, M. (2019). Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 10, 2042018819848218.
- Escolar, D. M., Hache, L. P., Clemens, P. R., Cnaan, A., McDonald, C. M., Viswanathan, V., ... & Pestronk, A. (2011). Randomized, blinded trial of weekend versus daily prednison in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 77(5), 444-452.
- Griggs, R. C., Moxley, R. T., Mendell, J. R., Fenichel, G. M., Brooke, M. H., Pestronk, A., & Miller, J. P. (1991). Prednison in Duchenne dystrophy: a randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Archives of neurology*, 48(4), 383-388.
- Griggs, R. C., Miller, J. P., Greenberg, C. R., Fehlings, D. L., Pestronk, A., Mendell, J. R., ... & Vanasse, M. (2016). Efficacy and safety of deflazacort versus prednison and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 87(20), 2123-2131.
- Joseph, S., Wang, C., Bushby, K., Guglieri, M., Horrocks, I., Straub, V., ... & Wong, S. C. (2019). Fractures and linear growth in a nationwide cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy with and without glucocorticoid treatment: results from the UK NorthStar database. *JAMA neurology*, 76(6), 701-709.
- Karimzadeh, P., & Ghazavi, A. (2012). Comparison of deflazacort and prednison in Duchenne muscular dystrophy. *Iranian Journal of Child Neurology* 2012;6(1):5-12.
- Lamb, M. M., West, N. A., Ouyang, L., Yang, M., Weitzenkamp, D., James, K., ... & Meaney, J. (2016). Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of pediatrics*, 173, 207-213.
- Matthews, E., Brassington, R., Kuntzer, T., Jichi, F., & Manzur, A. Y. (2016). Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J. M., Eagle, M., Gappmaier, E., ... & Elfring, G. (2013). The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle & nerve*, 48(3), 343-356.
- Mendell, J. R., Moxley, R. T., Griggs, R. C., Brooke, M. H., Fenichel, G. M., Miller, J. P., ... & Schierbecker, J. (1989). Randomized, double-blind six-month trial of prednison in Duchenne's muscular dystrophy. *New England Journal of*

Medicine, 320(24), 1592-1597.

Merlini, L., Gennari, M., Malaspina, E., Cecconi, I., Armaroli, A., Gnudi, S., ... & Franzoni, E. (2012). Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle & nerve*, 45(6), 796-802.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2018). Richtlijn Afbouwen glucocorticoïden bij kinderen.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/afbouwen_glucocortico_den_bij_kinderen/startpagina_-_afbouwen_glucocortico_den_bij_kinderen.html

Ricotti, V., Ridout, D. A., Scott, E., Quinlivan, R., Robb, S. A., Manzur, A. Y., ... & NorthStar Clinical Network. (2013). Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(6), 698-705.

Trucco, F., Domingos, J., Tay, C. G., Ridout, D., Maresh, K., Munot, P., ... & Burch, M. (2020). Cardiorespiratory progression over 5 years and role of corticosteroids in DMD: a single site retrospective longitudinal study. *Chest*.

Van der Holst, M., Jansen, M. (2020). Functionele testen voor Duchenne spierdystrofie. ISBN: 978-94-6423-000-0

Fysieke training bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van fysieke training bij Duchenne spierdystrofie?

Aanbeveling

Alle zorgverleners

Stimuleer de patiënt om een actieve leefstijl aan te houden, en het doen van fysieke (dagelijkse) activiteiten (bijvoorbeeld verplaatsen en zelfverzorging) zoveel mogelijk in het dagelijkse leven te incorporeren.

Overweeg, in overleg met de patiënt en ouders, aanvullende fysieke training aan te bieden indien er sprake is van:

- Bewegingsarmoede (minder dan 2 tot 3 keer per week matig intensief bewegen (zoals bijvoorbeeld hydrotherapie of gym) op het moment dat dit fysiek nog wel mogelijk zou zijn;^[1] en/of
- Verminderde fitheid; en/of
- Dreigend verlies van functionele vaardigheden (bijvoorbeeld opstappen van stoepjes, opstaan vanuit zit, heffen van de armen, omrollen et cetera); en/of
- Aanwezigheid van een hulpvraag op het gebied van uithoudingsvermogen of duurkracht (bijvoorbeeld verminderd vermogen tot volhouden van activiteiten zoals het overbruggen van afstanden of het staande transfers kunnen blijven maken bij overgangperiodes van ambulante naar non-ambulante fase, of bijvoorbeeld bij dreigend verlies van specifieke door de patiënt aangegeven belangrijke vaardigheden).

(Kinder)fysiotherapeuten of ergotherapeuten

Overweeg de volgende componenten in het trainingsschema op te nemen:

- Training van het uithoudingsvermogen met een lage/matige intensiteit (aerobe training met een lage/matige intensiteit (Omni schaal score 5 tot 7) voor tenminste 20 tot 25 minuten). En
- Training van krachthoudingsvermogen (de intensiteit laag (50 tot 60% van het 1 herhalingsmaximum volgens het Holten diagram, waarbij de 50-60% bij benadering bepaald wordt en niet middels een daadwerkelijk 1RM bepaling om overbelasting te voorkomen) en per te trainen onderdeel tenminste 2 series met 25 herhalingen).

Kies ervoor om de training zo functioneel mogelijk te maken en afgestemd op de wensen van de patiënt en de haalbaarheid. Heb hiernaast aandacht voor de emotionele impact en mogelijke demotivatie die lichamelijke achteruitgang tijdens een trainingsperiode kan hebben op zowel patiënt als ouders.

Betrek bij (jongere) patiënten ouders actief bij het oefenen. Bied hen een mogelijkheid om een actieve bijdrage te leveren waardoor zij medeverantwoordelijk zijn in het behandelproces.

Zie ook de bijlage voor handvatten met betrekking tot de inhoud van de training per ziektefase.

Vermijd:

- het trainen op hartslag; meestal is de rusthartslag verhoogd en kan de maximale hartslag niet worden behaald in verband met perifere beperkingen (de hartslag kan wel indicatief gebruikt worden om te zien of er sprake is van verhoging van de inspanning); en
- excentrische bewegingen (waarbij spieren verlengen terwijl ze kracht leveren); en
- trainen met een hoge mechanische weerstand welke leidt tot overbelasting.

Overleg bij symptomen van klinische cardiomyopathie met de zorgcoördinator.

Pas bij tekenen van overbelasting het trainingsschema aan. Symptomen van overbelasting zijn:

- langer aanhoudende spierpijn (> 24 uur);
- bruine urine (hemoglobineurie); en
- verminderd vermogen tot uitvoeren van dagelijkse activiteiten gerelateerd aan de training.

Overleg waar nodig met een (kinder)fysiotherapeut en/of ergotherapeut met specifieke expertise op het gebied van Duchenne Spierdystrofie.

[1] Neem hierbij de verschillende ziekte fases in ogenschouw!

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het doel van training voor jongens en mannen met Duchenne spierdystrofie (DMD) is het verkrijgen en behouden van een actieve leefstijl waardoor secundaire lichamelijke achteruitgang als gevolg van *disuse* wordt

tegeengegaan en patiënten zo lang mogelijk, zo zelfstandig mogelijk kunnen functioneren.

Er is echter tot op heden nog weinig onderzoek verricht naar de effectiviteit van fysieke training bij patiënten met DMD. Er is een klein aantal studies uitgevoerd die geen overtuigend bewijs leveren dat een bepaalde trainingsinterventie beter is dan reguliere zorg; door de kleine patiënten aantallen en door de beperkingen in studieopzet is de bewijskracht zeer laag. Op basis van de cruciale uitkomstmaat 'functionele vaardigheden' kan derhalve geen eenduidig besluit genomen worden over de exacte inhoud en vorm van training.

De geïncludeerde studies onderzoeken allen een fysieke training interventie en vergelijken deze met reguliere zorg. Helaas werd de reguliere zorg vaak niet goed beschreven, en varieerde de reguliere zorg behoorlijk tussen de studies (meestal fysiotherapie, van passief rekken tot krachttraining). Men kan zich afvragen of de reguliere zorg beschreven door Alemdaroglu (2015) als reguliere zorg gezien kan worden in de Nederlandse situatie. Hoewel onbekend is wat het effect is van 'reguliere zorg' ten opzichte van 'niets doen' (aangezien er geen studies beschikbaar zijn waarin een vergelijking is gemaakt met 'niets doen'), valt op dat de patiënten in de geïncludeerde studies relatief weinig achteruitgaan. Dit wijst erop dat 'iets doen' in ieder geval beter is dan 'niets doen'.

Wat verder opvalt aan de geïncludeerde studies is de grote heterogeniteit in de patiëntenpopulatie: in sommige studies waren de deelnemers ambulante en in andere studies waren de deelnemers rolstoelafhankelijk (non-ambulant). Ook de armfunctie was niet gelijk voor de patiënten in de verschillende studies. Dit maakt het lastig om de resultaten van de verschillende studies te vergelijken.

Er komt wel in de gevonden studies naar voren dat er geen nadelige gevolgen lijken te zijn voor de gebruikte interventies. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat de aangeboden vormen van training wel veilig zijn.

Ondanks de beperkte literatuur, is de werkgroep op basis van expert opinion wel van mening dat het aanbieden van training effect kan hebben op functionele vaardigheden, en de voor DMD specifieke achteruitgang, kan vertragen. Daarnaast is algemeen bekend dat lichamelijke inactiviteit kan zorgen voor een secundaire deconditionering en spierverval ('rust roest'). De werkgroep is daarom ook van mening dat patiënten aangeraden moet worden om een actieve levensstijl aan te houden, en ook fysieke training aangeboden moeten krijgen onder leiding van bij voorkeur een (kinder)fysiotherapeut indien de levensstijl van de patiënt niet 'actief' genoeg is. Dit laatste geldt zeker voor de patiënten waarbij er sprake is van 1) bewegingsarmoede (minder dan 2 tot 3 keer per week matig intensief bewegen op het moment dat dit fysiek nog wel mogelijk zou zijn); 2) verminderde fitheid (de patiënt heeft bijvoorbeeld moeite met het volhouden van dagelijkse taken en vaardigheden of eigen sport/gym/participatie momenten); 3) dreigend verlies van functionele vaardigheden; en/of 4) aanwezigheid van een hulpvraag op het gebied van fysiek functioneren en training.

De aan te bieden fysieke training moet zo functioneel mogelijk zijn, en voldoen aan het FITT (Frequentie, Intensiteit, Tijdsduur, Type activiteit) principe. De werkgroep acht het belangrijk dat het schema zowel oefeningen gericht op het uithoudingsvermogen, als oefeningen gericht op de duurkracht bevat. Excentrisch trainen (waarbij spieren verlengen terwijl ze kracht leveren) en trainen met een hoge mechanische weerstand

kunnen leiden tot overbelasting (bijvoorbeeld extra spierschade, te herkennen aan langer aanhoudende spierpijn, bruine urine (hemoglobinemie) en verminderd vermogen tot uitvoeren van dagelijkse activiteiten gerelateerd aan de training), en moeten voorkomen worden (Abresch, 2012; Bushby, 2010; Jansen, 2013).

Een goede optie lijkt het aanbieden van fietstraining met ondersteuning voor zowel de armen als de benen (Jansen, 2013; Alemdaroglu, 2015) of training van de armen met ondersteuning (Heutinck, 2018) in combinatie met vrije oefeningen zonder weerstand voor het hele lichaam (Alemdaroglu, 2015; Scott, 1981), welke ook eventueel ondersteund uitgevoerd kunnen worden. Ook hydrotherapie is een goede optie om vrije oefeningen zonder weerstand uit te voeren, omdat in het water makkelijker en vrijer geoefend kan worden zonder grote invloed van de zwaartekracht. Om de implementatie te bevorderen is het van belang om bij het opstellen van het trainingsprogramma de patiëntvoorkeuren mee te nemen. Voor een overzicht van de handvatten/mogelijkheden, tips en adviezen voor de verschillende fases van de ziekte wordt verwezen naar de bijlage. De training dient uiteraard bijgesteld te worden als de situatie daarom vraagt.

Naar de mening van de werkgroep dient het opstarten van de training en de monitoring van de trainingsprogressie onder supervisie van een (kinder)fysiotherapeut te gebeuren, om onder- of overtraining te voorkomen. Zolang er regelmatig contact is over de vorm en inhoud van de training met de behandelend (kinder)fysiotherapeut, kan de training ook bij lokale (sport)verenigingen, in een zwembad (hydrotherapie) of thuis plaatsvinden. Hiernaast kunnen ook het uitvoeren van dagelijkse functionele vaardigheden en activiteiten gezien worden als een onderdeel van training en daarmee kunnen deze bijdragen aan het behouden van functionele vaardigheden

Om inzicht te krijgen in de fysieke activiteit van een patiënt gedurende de week, raadt de werkgroep aan om samen met ouders en patiënt periodiek (bijvoorbeeld eens per 6 maanden en indien nodig vaker) een beweegdagboek voor de periode van bijvoorbeeld een week bij te houden. Dit kan helpen bepalen welke extra inzet aan training noodzakelijk is voor de desbetreffende patiënt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënt en ouders is een belangrijk doel het behouden van de functionele vaardigheden op zowel activiteiten- als functie- en structuurniveau, zodat de patiënt in het dagelijks leven zo zelfstandig mogelijk kan functioneren. Fysieke training zou hier mogelijk aan bij kunnen dragen. Hoe de patiënt en zijn ouders aankijken tegen fysieke training, zal zeer individueel bepaald zijn. In ieder geval is het van belang om aan te geven aan de patiënt dat training uitgevoerd wordt om activiteiten te onderhouden, maar dat vooruitgang niet in de lijn der verwachting ligt. Patiënten en ouders weten dat er sprake is van achteruitgang, maar als dit optreedt tijdens een trainingsperiode kan dit als frustrerend ervaren worden en demotiverend werken. De (kinder)fysiotherapeut en ergotherapeut dienen zich hier bewust van te zijn en daar op te letten tijdens de therapie/training.

De voordelen van training voor de patiënt en zijn ouders zijn het actief kunnen bijdragen aan een actieve leefstijl en het behouden van mogelijkheden om zo goed en zelfstandig mogelijk te kunnen functioneren. Training vergt echter inzet, tijd en commitment, maar is ook leuk om (gezamenlijk) uit te voeren, zeker als de patiënt ook zelf actief betrokken wordt bij het vormgeven van de training/kiezen van de activiteiten. Daarnaast dient de training comfortabel uitgevoerd te kunnen worden en onderdeel te zijn van het dagelijks leven/dagelijkse activiteiten. Om de drempel zo laag mogelijk te houden, is het dus belangrijk om zoveel mogelijk rekening te houden met de

patiëntvoorkeuren, de belastbaarheid van de patiënt en ook de training zoveel mogelijk in te passen in het dagelijks leven. Het is van belang dat training in goed overleg wordt vormgegeven en uitgevoerd en dat daarbij rekening wordt gehouden met de mogelijke individuele barrières voor patiënt en gezin. Patiënt en ouders 'moeten' vaak al heel veel. Hierbij kan naast de (kinder)fysiotherapeut ook bij uitstek de ergotherapeut een rol spelen.

Kosten (middelenbeslag)

Gezien het feit dat DMD een ernstig progressieve aandoening is die achteruitgang kent gedurende het hele leven van de patiënt zal er in meer of mindere mate levenslange paramedische en revalidatiezorg nodig zijn. De inzet van zorg is hierbij wel afhankelijk van de ziektefase waarin de patiënt zich bevindt en zijn huidige activiteitsniveau (e.g. in de vroeg ambulante en laat non-ambulante fase zal de inzet anders van aard en frequentie zijn). Mogelijk zullen de huidige aanbevelingen zorgen voor een toename in de hoeveelheid fysiotherapieconsulten per patiënten. Er zijn echter geen gegevens over de kosteneffectiviteit bekend, en de kosten hebben daarom verder geen invloed op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Voor ouders en patiënten zal het aanvaardbaar zijn om een actieve leefstijl te hanteren, mits dit makkelijk te incorporeren valt in de dagelijkse situatie en als er merkbare effecten in functionele vaardigheden optreden (dat wil ook zeggen het behouden van vaardigheden en vertraging van de achteruitgang). Zoals bekend heeft gedragsverandering tijd en de juiste ondersteuning nodig. De (kinder)fysiotherapeut kan hier heel goed voor samenwerken met de ergotherapeut.

De haalbaarheid en implementatie van training is niet systematisch onderzocht. De vraag is hoe ervoor gezorgd kan worden dat training leuk, interessant, comfortabel en haalbaar gehouden wordt over de tijd. Mogelijk zal het voor een patiënt niet altijd haalbaar zijn om aan de voorgestelde frequentie van training te voldoen. Vooral de benodigde tijd van zowel patiënt, als ouders, kunnen een belemmering vormen om de aanbevelingen te implementeren. De werkgroep is zich ervan bewust dat het niet haalbaar is voor patiënten met DMD om gedurende het hele leven 2 tot 3 keer per week naar bijvoorbeeld de fysiotherapeut te gaan, alhoewel de in de geïnccludeerde studies gehanteerde trainingsintensiteit en duur door de deelnemers als haalbaar werd beoordeeld (Jansen, 2013; Heutinck, 2018; Alemdaroglu, 2015). De werkgroep is van mening dat samen met de patiënt en het gezin gekeken moet worden hoe 'training' ingezet kan worden om functionele vaardigheden op activiteitsniveau (met als belangrijkste doel voor de patiënt waardevolle participatie in het dagelijks leven) zo goed mogelijk te behouden, dit functioneren goed te monitoren en daar waar nodig de invulling van de 'training' te wijzigen. De training zou wat de werkgroep betreft ook thuis of bij een lokale (sport)vereniging plaats kunnen vinden. Hiernaast kunnen ook het uitvoeren van dagelijkse functionele vaardigheden en activiteiten, al dan niet met mechanische ondersteuning, gezien worden als een onderdeel van training en daarmee bijdragen aan het behouden van functionele vaardigheden. Denk hierbij aan het actief verplaatsen middels een handbewogen rolstoel met hoepelondersteuning, en het zoveel mogelijk betrokken zijn bij de persoonlijke verzorging (helpen met aan-/uitkleden waar mogelijk et cetera). Op deze manier zal ook de belasting op patiënt en gezin beter te overzien en vol te houden zijn.

Door de opbouw van de zorg (i.e., fysiotherapie en ergotherapie in ziekenhuizen, revalidatiecentra en eerstelijns praktijken met elk hun eigen mogelijkheden en beperkingen) en de kleine patiëntaantallen is mogelijk de kennis

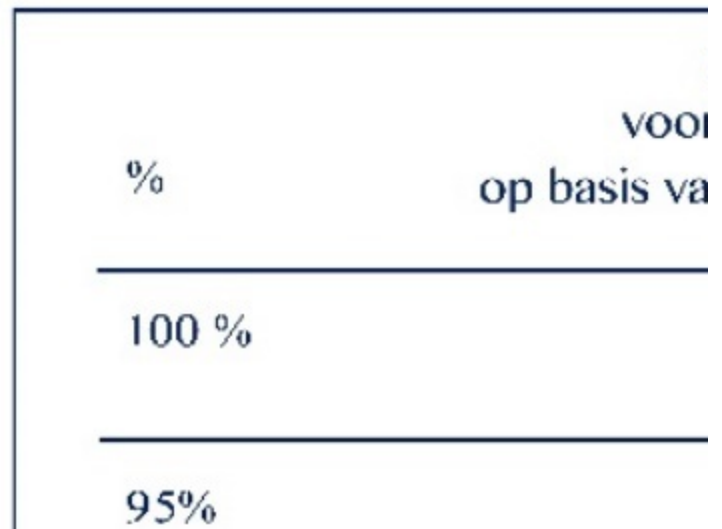
met betrekking tot DMD niet overal afdoende. In de opleiding kinderfysiotherapie en ergotherapie wordt er kort aandacht besteed aan het ziektebeeld, maar binnen de reguliere opleiding fysiotherapie wordt dit nauwelijks tot niet gedaan. In het algemeen worden fysiotherapeuten en ergotherapeuten aangeraden om contact met een (kinder)fysiotherapeut en/of ergotherapeut met ervaring met DMD te onderhouden indien de eigen ervaring op dit gebied beperkt is. Daarnaast is het wenselijk voor de (kinder)fysiotherapeut om samen met een ergotherapeut te kijken hoe lichamelijke activiteiten in het dagelijks leven ingebouwd kunnen worden.

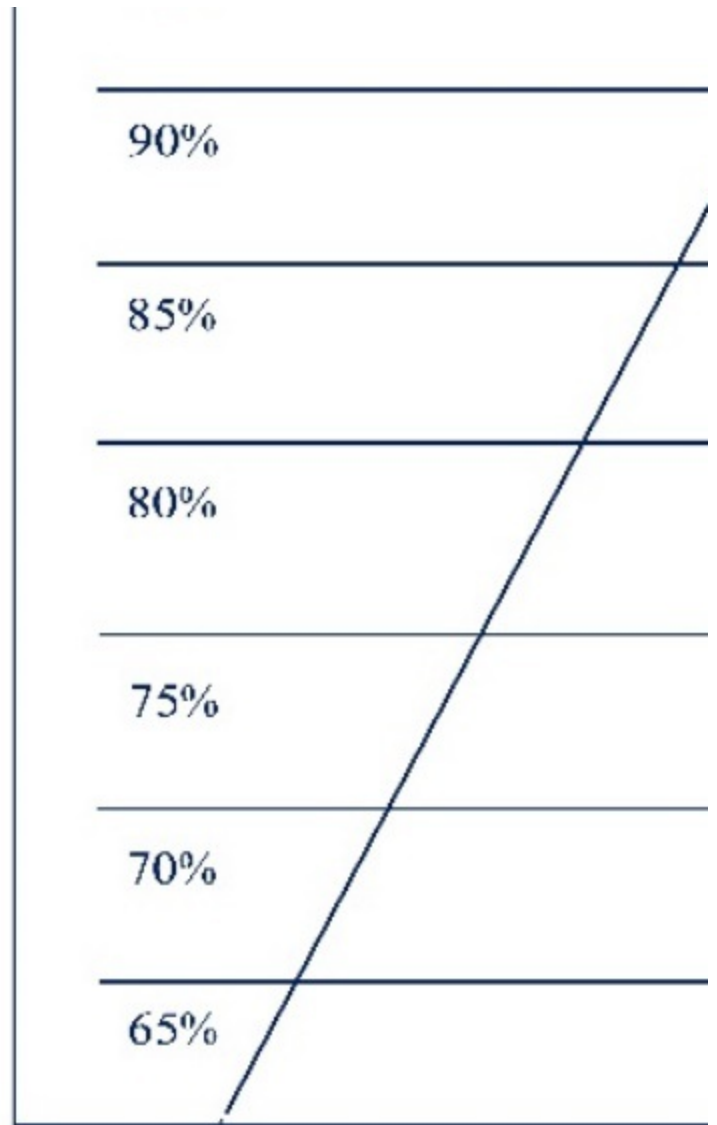
Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Ondanks dat de bewijskracht vanuit de literatuur zeer laag is, is de werkgroep positief over fysieke training bij patiënten met Duchenne Spierdystrofie (DMD). Hierbij is het belangrijk dat de training zo functioneel mogelijk, en volgens het FITT principe, wordt ingericht. Bij voorkeur wordt training aan iedere patiënt met DMD aangeboden, maar zou in ieder geval beschikbaar moeten zijn voor patiënten die verminderd fit zijn, een laag of verminderd activiteitsniveau hebben of een hulpvraag hebben op het gebied van bewegen en fysieke fitheid. Bij voorkeur richt de training zich zowel op:

- het uithoudingsvermogen: 2 tot 3 maal per week aerobe training met een lage intensiteit (Omni schaal score 5 tot 7) voor tenminste 20 tot 25 minuten; als
- de duurkracht: 2 tot 3 maal per week training met een lage intensiteit (50 tot 60% van het 1 herhalingsmaximum volgens het Holten diagram (waarbij de 50-60% bij benadering bepaald wordt en niet middels een daadwerkelijk 1RM bepaling om overbelasting te voorkomen; Figuur 1), en tenminste 2 series met 25 herhalingen per oefening (Gisolfi, 1991, Van Empelen, 2013).

Figuur 1 Diagram volgens Holten (Gisolfi, 1991)





In de bijlage is een voorbeeld van een *specificatie van de training (uithoudingsvermogen en duurkracht) per ziektefase* opgenomen. Overtraining moet worden voorkomen, en waar relevant is het belangrijk dat contact op wordt genomen met een (kinder)fysiotherapeut met specifieke expertise op het gebied van DMD.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij Duchenne spierdystrofie (DMD) wordt er door een fout in het Duchenne-gen geen, of bijna geen dystrofine aangemaakt. Door de afwezigheid van het dystrofine eiwit is spierweefsel extra gevoelig voor schade en kan het bovendien niet goed herstellen. Hierdoor is er progressief verlies van spiermassa en spierkracht. Functionele

activiteiten zoals lopen en het optillen van de armen zijn daardoor op termijn niet meer mogelijk. Om schade, en dus achteruitgang in functie, zoveel mogelijk te voorkomen werd in het verleden voornamelijk passief geoefend met jongens en mannen met DMD waarbij met name spier- en bindweefsel passief werd gerekt. Inmiddels zijn de inzichten wel veranderd en worden ook actieve oefeningen uitgevoerd. Oefenen (training) op een lage intensiteit is waarschijnlijk veilig, en zou mogelijk deconditionering als gevolg van weinig lichamelijke beweging (*disuse*) tegen kunnen gaan ('rust roest') (Birnkrant, 2018; Jansen, 2013). In de huidige *standards of care*, een recent gepubliceerde internationale richtlijn over Duchenne spierdystrofie, worden ook actieve oefeningen aangeraden (Birnkrant, 2018). Er wordt verder aanbevolen om verschillende vormen van training ('exercise') voor te schrijven aan jongens en mannen met DMD, bijvoorbeeld middels fysiotherapie, hydrotherapie, sport en/of oefeningen met mechanische ondersteuning (Birnkrant, 2018). Er wordt hierbij wel specifiek gerefereerd aan submaximale aerobe oefentherapie, voornamelijk in de eerste ziektefasen (vroeg en laat ambulante en vroeg non-ambulante), waarbij overbelasting moet worden voorkomen. De voorgestelde vormen van training ('exercise') zijn ook gangbaar in Nederland, maar aan goede onderbouwing van deze aanbevelingen ontbreekt het. Excentrisch trainen (waarbij spieren verlengen terwijl ze kracht leveren) en trainen met een hoge mechanische weerstand die leidt tot overbelasting, kan leiden tot extra spierschade en dit dient dan ook vermeden te worden (Birnkrant, 2018).

Het doel van training voor jongens en mannen met DMD is het verkrijgen en behouden van een actieve leefstijl waardoor secundaire lichamelijke achteruitgang als gevolg van *disuse* wordt tegengegaan en patiënten zo lang mogelijk, zo zelfstandig mogelijk kunnen functioneren. In de *standards of care* wordt echter geen duidelijk richting of specifieke inhoud en vorm van training beschreven. Om training voor het behouden van een actieve leefstijl vorm te geven is er vanuit de praktijk dan ook behoefte aan concreet advies over trainingsparameters die aansluiten bij de genoemde aanbevelingen in de *standards of care* bij jongens en mannen met DMD waarbij duidelijk ook de vorm, intensiteit, duur en frequentie voor training aangegeven wordt.

Conclusies

1. Uitkomstmaat functionele vaardigheden

<p>Ze er laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of ergometer fietstraining met ondersteuning effect heeft op functionele vaardigheden vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Jansen, 2013; Alemdaroglu, 2015)</i></p>
<p>Ze er laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm training effect heeft op functionele vaardigheden vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Heutinck, 2018)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of een oefenprogramma in de thuissituatie met oefeningen met weerstand effect heeft op functionele vaardigheden vergeleken met oefeningen zonder weerstand bij ambulante patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Scott, 1981)</i></p>
----------------------------	--

2a. Uitkomstmaat spierkracht: explosieve kracht

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of ergometer fietstraining effect heeft op explosieve kracht vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Jansen, 2013; Alemdaroglu, 2015)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm effect heeft op explosieve kracht van de schouder abductoren en de elleboogflexoren vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Heutinck, 2018)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of een oefenprogramma in de thuissituatie met oefeningen met weerstand effect heeft op explosieve kracht vergeleken met oefeningen zonder weerstand bij ambulante patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Scott, 1981)</i></p>
----------------------------	---

2b. Uitkomstmaat spierkracht: duurkracht (aantal herhalingen)

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of armfietstraining effect heeft op duurkracht van de armen vergeleken met reguliere zorg bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Alemdaroglu, 2015)</i></p>
----------------------------	---

- GRADE	<p>Wegens het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm training ten opzichte van reguliere zorg op duurkracht bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p>
--------------------	--

- GRADE	<p>Wegens het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van een oefenprogramma in de thuissituatie met oefeningen met weerstand ten opzichte van oefeningen zonder weerstand op duurkracht bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p>
--------------------	---

3. Uitkomstmaat uithoudingsvermogen

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of fietstraining effect heeft op uithoudingsvermogen vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Jansen, 2013)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm training effect heeft op uithoudingsvermogen vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Heutinck, 2018)</i></p>
- GRADE	<p>Wegens het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van een oefenprogramma in de thuissituatie met oefeningen met weerstand ten opzichte van oefeningen zonder weerstand op uithoudingsvermogen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p>

4. Uitkomstmaat ROM/spierlengte

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of fietstraining effect heeft op range of motion van de knie extensoren, de enkel dorsaalflexoren en de elleboog extensoren vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Jansen, 2013)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm effect heeft op range of motion van de schouder, elleboog en pols vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Heutinck, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of een oefenprogramma in de thuissituatie met oefeningen met weerstand effect heeft op range of motion vergeleken met oefeningen zonder weerstand bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Scott, 1981)</i></p>

5. Uitkomstmaat adverse events

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of fietstraining leidt tot meer adverse events vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Jansen, 2013)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm training leidt tot meer adverse events vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Heutinck, 2018)</i></p>
----------------------------	---

- GRADE	<p>Wegens het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van een oefenprogramma in de thuissituatie met oefeningen met weerstand ten opzichte van oefeningen zonder weerstand op adverse events bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Scott, 1981)</i></p>
--------------------	--

6. Uitkomstmaat dagelijkse activiteiten

- GRADE	<p>Wegens het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van fysieke training ten opzichte van reguliere zorg op dagelijkse activiteiten bij patiënten met Duchenne spierdystrofie</p>
--------------------	---

7. Uitkomstmaat kwaliteit van leven

- GRADE	<p>Wegens het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van fietstraining ten opzichte van reguliere zorg op kwaliteit van leven bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Jansen, 2013; Alemdaroglu, 2015)</i></p>
--------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm effect heeft op kwaliteit van leven vergeleken met reguliere zorg bij ambulante en rolstoelafhankelijke patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Heutinck, 2018)</i></p>
----------------------------	--

- GRADE	<p>Wegens het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van een oefenprogramma in de thuissituatie met oefeningen met weerstand ten opzichte van oefeningen zonder weerstand op kwaliteit van leven bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Scott, 1981)</i></p>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Twee studies onderzochten het effect van fietstraining met ondersteuning voor armen en benen (Jansen, 2013) of met alleen de armen (Alemdaroglu, 2015), één studie onderzocht een zwaartekracht-gecompenseerde 3D

arm training (Heutinck, 2018) en één studie onderzocht weerstandstraining (in de thuis-setting) (Scott, 1981). De reguliere zorg bestond uit het handhaven van reguliere activiteiten en fysiotherapie (Jansen, 2013), (ROM) oefeningen thuis (Alemdaroglu, 2015; Scott, 1981) of geen specifieke interventie (Heutinck, 2018).

Vergelijking 1: (ergometer) fietstraining versus reguliere zorg

Beschrijving studies

Jansen, 2013 was een RCT waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen 1) fietstraining met ondersteuning (N=16) en 2) reguliere zorg (N=13), bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) ouder dan zes jaar. In de trainingsgroep namen acht ambulante en acht rolstoelafhankelijke jongens deel en in de controlegroep 10 ambulante en drie rolstoelafhankelijke jongens. De trainingsgroep fietste per sessie 15 minuten met benen en armen gebruikmakende van een fietstrainer met elektrische ondersteuning op vijf dagen per week gedurende 24 weken. De intensiteit waarop ze fietsten was een 'beetje moe' tot 'iets meer moe' (OMNI < 6). Deelnemers traiden afhankelijk van hun voorkeur, thuis of op school. Ouders en/of leerkrachten werden geïnstrueerd om de jongens te begeleiden. De reguliere zorg groep mocht hun reguliere activiteiten handhaven, inclusief fysiotherapie en ontving na de reguliere zorg periode van 24 weken ook de interventie. Functionele vaardigheden (Motor function measure (MFM), timede testen), spierkracht (MRC; Medical Research Council), uithoudingsvermogen (A6MCT; Assisted 6 min cycling test), range of motion (ROM) werden na 24 weken interventie gemeten en adverse events werden gerapporteerd. Er was een totale follow-up duur van 60 weken.

Alemdaroglu, 2015 was een RCT waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen 1) armtraining op een armergometer op drie dagen per week gedurende acht weken onder supervisie van een fysiotherapeut (N=12) en 2) een versterkende ROM thuis-trainingsprogramma onder supervisie van de familie (N=12), bij patiënten met DMD tussen de acht en 12 jaar oud. In de trainingsgroep namen 11 kinderen deel met een Brooke Upper Extremity Functional Classification (BUEFC) classificatie I en één jongen met classificatie II. In de controlegroep namen negen kinderen deel met een BUEFC classificatie I en drie jongens met classificatie II. De trainingsgroep trainde 40 minuten per sessie op een fietstrainer met armen, drie dagen per week gedurende acht weken. Iedere sessie begon met vijf minuten warming-up in passieve modus gevolgd door 30 minuten in actieve modus met vijf minuten cooling-down in passieve modus. De intensiteit waarop werd getraind was op 50% van maximale uitvoering bepaald in een drie-minuten maximaal test. De controlegroep volgde een thuistrainingsprogramma dat bestond uit ROM oefeningen (passief, geleid actief, actief en tegen weerstand) waaronder schouderflexie, -abductie, -extensie, -interne en -externe rotatie, elleboogflexie en -extensie en polsflexie en -extensie oefeningen, waarbij de intensiteit was gebaseerd op het functionele niveau en kracht van de armen. Iedere oefening werd vijf tot 10 keer herhaald met een gemiddelde van 40 minuten per sessie, vijf dagen per week. Functionele vaardigheden (NSAA (North Star Ambulatory Assessment), AREA (Arm Elevation Assessment) en timede testen), spierkracht (explosieve kracht) (HHD en handgreepkracht) en duurkracht (MMDT (Minnesota Manual Dexterity test)) werden gemeten na 8 weken interventie.

Resultaten

1. Functionele vaardigheden (cruciaal)

Jansen (2013) onderzocht functionele vaardigheden met behulp van de MFM waarvan de score wordt uitgedrukt op een schaal van 0 tot 100% en vond een verschil van 4,9% (95%BI 2,2 tot 7,6, p=0,002) in het voordeel van de fietstraining. Jansen (2013) onderzocht functionele vaardigheden ook door middel van getimedede testen (in

seconden) en vond niet statistisch significante verschillen voor opstaan van de vloer (MD: 16,3; $p=0,961$), 10 meter rennen (0,7; 95% BI van -3,1 tot 2,5, $p=0,784$) en de nine-hole-peg-test (0,6; 95%BI -3,1 tot 2,4, $p=0,784$).

Alemdaroglu (2015) onderzocht functionele vaardigheden met behulp van getimedede testen (in seconden) en vond statistisch significante verschillen in seconden in het voordeel van fietstraining voor opstaan van de vloer (I: $8,27 \pm 7,35$ en C: $13,04 \pm 10,85$; $p=0,04$) en t-shirt aantrekken (I: $11,16 \pm 6,94$ en C: $18,04 \pm 13,27$; $p=0,02$) en een niet statistisch significant verschil voor t-shirt uittrekken (I: $6,62 \pm 4,41$ en C: $12,72 \pm 16,74$; $p=0,13$). Voor de North Star Ambulatory Assessment (NSAA), op een schaal van 0 tot 34, werd geen statistisch significant verschil gevonden (I: $20,17 \pm 8,79$ en C: $16,33 \pm 9,88$; $p=0,26$) (Alemdaroglu, 2015).

2. Spierkracht

a. Explosieve kracht

Jansen (2013) vond een niet statistisch significant gemiddeld verschil van 1,4 (95% BI van -0,3 tot 3,1, $p=0,098$), op een schaal van 0 tot 5 gemeten met de MRC.

Alemdaroglu (2015) onderzocht explosieve kracht met behulp van een hand held dynamometer (HHD) en vond geen statistisch significante verschillen voor zowel de rechter (I: $-0,34 \pm 1,19$ en C: $-0,22 \pm 0,60$; $p=0,93$) als de linker arm (I: $-0,31 \pm 1,31$ en C: $-0,17 \pm 0,62$; $p=0,95$). Er bleek ook geen verschil in de handgreepkracht in de fietsgroep ten opzichte van de controlegroep ($p>0,05$).

b. Duurkracht (aantal herhalingen)

Alemdaroglu (2015) onderzocht manuele vaardigheid door middel van de MMDT (Minnesota Manual Dexterity test) en vond geen verschil tussen de groepen voor unilateraal plaatsen (I: $100,50 \pm 16,63$ en C: $116,08 \pm 29,08$; $p=0,66$) en bilateraal draaien van de handen (I: $100,50 \pm 37,14$ en C: $134,50$; $p=0,89$).

Jansen (2013) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

3. Uithoudingsvermogen

Jansen (2013) vond geen statistisch significant verschil in uithoudingsvermogen, gemeten met de Assisted 6 min cycling test (A6MCT) (in omwentelingen) MD: 5,6 (95% BI van -56,2 tot 67,3, $p=0,848$).

Alemdaroglu (2015) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

4. ROM/spierlengte

Jansen (2013) vond geen statistisch significant verschil in range of motion (ROM) bij de knie extensoren: MD: -1,0 (95% BI van -8,8 tot 6,7), de enkel dorsaalflexoren; MD: -2,9 (95% BI van -12,9 tot 7,1, $p=0,540$), en de elleboog extensoren MD: -2,3 (95% BI van -6,9 tot 2,3, $p=0,303$).

Alemdaroglu (2015) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

5. (Serious) adverse events

Jansen (2013) rapporteerde dat drie van de 24 jongens pijn kreeg aan de laterale zijde van de knie of de voet waardoor de houding moest worden aangepast. Een jongen kreeg een inversietrauma na 12 weken en stopte

met lopen, maar kon wel blijven fietsen. Er trad één serieuze *adverse event* op: één jongen liep een femur fractuur op. Deze serieuze *adverse event* was niet gerelateerd aan de interventie.

Alemdaroglu (2015) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

6. *Dagelijkse activiteiten*

Jansen (2013) en Alemdaroglu (2015) hebben deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

7. *Kwaliteit van leven*

Jansen (2013) en Alemdaroglu (2015) hebben deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Functionele vaardigheden (cruciaal), spierkracht (explosieve kracht), uithoudingsvermogen, ROM/spierlengte en adverse events

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele vaardigheden, spierkracht (explosieve kracht), uithoudingsvermogen, ROM/spierlengte en adverse events is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias) en gezien het zeer geringe aantal patiënten (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Spierkracht (duurkracht), dagelijkse activiteiten, kwaliteit van leven

Er is geen GRADE-beoordeling voor duurkracht, dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven in verband met het ontbreken van studies.

Vergelijking 2 Zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm training versus reguliere zorg

Beschrijving studie

Heutinck, 2018 was een RCT waarin 19 patiënten met DMD werden gerandomiseerd in 1) een zwaartekracht-gecompenseerde 3D arm training (N=9) en 2) reguliere zorg (N=10). Patiënten waren, ambulante of rolstoelafhankelijk en ouder dan zeven jaar. Door uitval van in totaal 3 jongens voltooiden uiteindelijk drie ambulante jongens en vier rolstoelafhankelijke jongens de trainingsinterventie. In de controlegroep voltooiden drie ambulante jongens en zes rolstoelafhankelijke jongens het onderzoek. De trainingsgroep trainde de armen met ondersteuning door reik- en tiloefeningen, waarbij de arm in de ruimte bewogen moet worden, te doen tijdens een 15 minuten durende virtual reality computer game sessies. Er waren vijf sessies per week gedurende 20 weken. Deelnemers met verminderde armfunctie kregen additionele ondersteuning om het optillen van de armen mogelijk te maken. Functionele vaardigheden (MFM, PUL en Abilhand-plus), spierkracht (HHD en MVC), uithoudingsvermogen (A6MCT), ROM en kwaliteit van leven (kidscreen-52 en global question health) werden na 20 weken interventie gemeten en adverse events werden gerapporteerd. Er was een totale follow-up duur van 52 weken.

Resultaten

1. *Functionele vaardigheden (cruciaal)*

Heutinck (2018) vond geen statistisch significant verschil op de MFM (dimensie 3), op een schaal van 0 tot 100%, tussen de 3D armtraining (T2: 95,2 ± 3,8) en de usual care groep (T2: 93,8 ± 6,5; p=0,819). Functionele vaardigheden gemeten met de PUL, op een schaal van nul tot 72, toonde een gemiddeld verschil voor de 3D

armtraining groep van $-1,6 \pm 2,9$ en voor de reguliere zorg groep van $3,1 \pm 3,4$, wat niet statistisch significant van elkaar verschilde ($p=0,361$). Ook voor de Abilhand-plus werd geen statistisch significant verschil gevonden zowel bij scoring door de kinderen (I: $1,4 \pm 3,0$ en C: $0,8 \pm 3,2$; $p=0,705$) als door de ouders (I: $1,4 \pm 4,7$ en C: $-1,6 \pm 7,1$; $p=0,427$).

2. Spierkracht

a. Explosieve kracht

Heutinck (2018) onderzocht explosieve kracht door middel van HHD en vond geen statistisch significante verschillen (R/L) voor schouder abductoren ($p=0,604$ / $p=0,513$) en elleboogflexoren ($p=0,234$ / $p=0,627$) en de rechter elleboogflexoren ($p=0,208$). Alleen de linker elleboogextensoren waren statistisch significant sterker geworden in de 3D armtraining groep ($1,5 \pm 1,8$ lbs) ten opzichte van de reguliere zorg groep ($-0,2 \pm 1,6$ lbs; $p=0,038$). De maximale vrijwillige contractie (MVC) was niet verschillend in de 3D armtraining ten opzichte van de reguliere zorggroep ($p=0,338$).

b. Duurkracht (aantal herhalingen)

Heutinck (2018) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

4. Uithoudingsvermogen

Heutinck (2018) vond geen statistisch verschil in uithoudingsvermogen gemeten met de A6MCT (in omwentelingen) tussen de 3D arm training $MD \pm SD$: $-6,7 \pm 85,6$ en de reguliere zorg groep $MD \pm SD$: $19,1 \pm 63,1$ ($p=0,532$).

5. ROM/spierlengte

Heutinck (2018) vond geen statistisch verschil in ROM, bepaald met een totaal score over de schouder, de elleboog en de pols: het gemiddelde voor de 3D arm training groep was $-21,7 \pm 66,6$ en voor de reguliere zorg groep $70,8 \pm 43,3$; $p=0,063$. Ook was er geen statistisch significant verschil voor de schouder en de pols apart. Er was wel een statistisch significant verschil in actieve elleboog ROM in het voordeel van de interventie groep (toename $15,7 \pm 22,1$ graden), ten opzichte van een afname in de controle groep van $18,9 \pm 25,3$ graden, $p=0,0018$).

6. (Serious) adverse events

Heutinck (2018) beschreef dat de patiënten geen pijn hadden gerapporteerd. De gerapporteerde blessures waren niet gerelateerd aan de training.

7. Dagelijkse activiteiten

Heutinck (2018) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

8. Kwaliteit van leven

Heutinck (2018) onderzocht kwaliteit van leven (QoL) door middel van de Kidscreen 52, dimensie fysiek welbevinden (waarbij de QoL op baseline goed was voor beide groepen) en vond geen verschil tussen de 3D arm training groep en de reguliere zorggroep bij rapportage door de kinderen ($p=0,488$) of door de ouders

($p=0,130$). De global health question werd aan het einde van de interventie periode afgenomen en evalueert de verandering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven over de voorgaande zes maanden. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de 3D arm training groep en de reguliere zorggroep.

Bewijskracht van de literatuur

Functionele vaardigheden (cruciaal), spierkracht (explosieve kracht), uithoudingsvermogen, ROM/spierlengte, adverse events en kwaliteit van leven

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele vaardigheden, spierkracht (explosieve kracht), uithoudingsvermogen, ROM/spierlengte, adverse events en kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias) en gezien het zeer geringe aantal patiënten (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Spierkracht (duurkracht) en dagelijkse activiteiten

Er is geen GRADE-beoordeling voor duurkracht en dagelijkse activiteiten in verband met het ontbreken van studies.

Vergelijking 3 Oefenprogramma in thuissituatie: oefeningen met versus zonder weerstand

Beschrijving studies

Scott, 1981 was een RCT waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen 1) weerstandstraining (N=9) en 2) oefenprogramma thuis met oefeningen zonder weerstand (N=9) bij ambulante patiënten met DMD die in staat waren om trap te lopen. De jongens waren bij de start van de studie in de leeftijd van vijf tot negen jaar oud. In beide groepen werden de ouders geïnstrueerd om de kinderen iedere dag gedurende 15 minuten thuis oefeningen te laten doen. Groep één voerde een set oefeningen uit tegen manueel toegepaste weerstand. Groep twee voerde oefeningen zonder weerstand uit. De inhoud van de oefeningen is verder niet beschreven. Na drie en zes maanden werden de deelnemers geëvalueerd op functionele vaardigheden (loopvaardigheid, timede testen), spierkracht (explosieve kracht) (MRC) en ROM.

Resultaten

1. Functionele vaardigheden (cruciaal)

Scott (1981) onderzocht locomotor ability door de vooruitgang op 20 verschillende bewegingen te scoren (op een schaal van nul tot 40) en vond geen significante verschillen (gemiddeld verschil na 6 maanden: 2,4; $p=0,15$). Ook werden getimedde testen uitgevoerd, waarbij er geen statistisch significante verschillen werden gevonden tussen de groepen in scores bij de 8,4 meter en 45 meter condities.

2. Spierkracht

a. Explosieve kracht

Scott (1981) onderzocht explosieve kracht met behulp van de MRC en rapporteerde een gemiddeld verschil in de weerstandsgroep van -3,1 en in de groep met oefeningen zonder weerstand van -3,2. Dit werd niet statistisch getoetst in de studie. Het geleverde moment van de m. quadriceps femoris was niet statistisch significant verschillend van elkaar na zes maanden ($p=0,46$).

b. Duurkracht (aantal herhalingen)

Scott (1981) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

3. Uithoudingsvermogen

Scott (1981) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

4. ROM/spierlengte

Scott (1981) vond geen statistisch significante verschillen in ROM tussen de weerstandsgroep (T0: $27,2 \pm 6,2$; T6: $23,3 \pm 4,33$) en de groep met oefeningen zonder weerstand (T0: $23,3 \pm 4,33$; T6: $25,0 \pm 10,6$).

5. (Serious) adverse events

Scott (1981) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

6. Dagelijkse activiteiten

Scott (1981) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

7. Kwaliteit van leven

Scott (1981) heeft deze uitkomstmaat niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Functionele vaardigheden (cruciaal), spierkracht (explosieve kracht) en ROM/spierlengte.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele vaardigheden, explosieve kracht en ROM/ spierlengte is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias) en gezien het zeer geringe aantal patiënten (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Duurkracht, uithoudingsvermogen, adverse events, dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven

Er is geen GRADE-beoordeling voor duurkracht, uithoudingsvermogen, adverse events, dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven in verband met het ontbreken van studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van fysieke training bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD)?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: fysieke training (training gericht op spierkracht, het uithoudingsvermogen of ADL/ functionele vaardigheden);

C: reguliere zorg (onder andere niet door zorgprofessionals begeleide trainingsprogramma's, zoals bijvoorbeeld thuis oefenen met ouders)/ andere trainingsprogramma's;

O: functionele vaardigheden (functionele vaardigheidstesten zoals bijvoorbeeld timed testen), spierkracht, uithoudingsvermogen, range of motion (ROM)/spierlengte, adverse events, dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte functionele vaardigheden een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en spierkracht, uithoudingsvermogen, ROM/spierlengte, adverse events, dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde a priori de Performance of the Upper Limb (PUL), de North Star Ambulatory Assessment (NSAA), de Arm Elevation Assessment (AREA), de Motor Function Measure of gestandaardiseerde getimede testen (rise from floor, 10 meter run/walk, 4 stairs climb) als geschikte meetmethoden voor de uitkomstmaat functionele vaardigheden. Voor de uitkomstmaat spierkracht werden dynamometrie (in kg, newton of lbs) en de Medical Research Council (MRC) schaal aangehouden voor het onderdeel explosieve kracht en voor duurkracht het aantal herhalingen. Voor de uitkomstmaat uithoudingsvermogen werd de 6 minuten wandel of fietstest, of de afgelegde zwem-, fiets- of loopafstand gedefinieerd. Met betrekking tot de uitkomstmaat kwaliteit van leven definieerde de werkgroep gestandaardiseerde en gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijsten als geschikte meting. De uitkomstmaat dagelijkse activiteiten diende gemeten te worden middels versnellingsmeters of met een gevalideerde vragenlijst.

De overige uitkomstmaten werden niet a priori gedefinieerd, de werkgroep hanteerde de definities zoals gebruikt in de geïncludeerde artikelen.

De werkgroep definieerde 'behoud van functionele vaardigheden (bijvoorbeeld mogelijkheid om te lopen, traplopen, op te staan van de grond, de armen tegen de zwaartekracht te heffen, een game controller te hanteren et cetera)' of 'het minder snel achteruitgaan ten opzichte van de controlegroep' als een klinisch (patiënt) relevant verschil (McDonald, 2013), volgens de default grenzen van GRADE. Voor de getimede testen werd een klinisch relevant verschil voor de patiënt van 3,6 seconden (31,3%) voor het opstaan van de grond, 1,4 seconden (18,9%) voor het lopen/rennen van 10 meter en 2,2 seconden (31,9%) voor het beklimmen van 4 traptreden en 31,7 m (8-9%) voor 6 minuten wandeltest aangehouden (McDonald, 2013). Voor de NSAA wordt een verschil van 9 punten op de 0 tot 100 schaal als klinisch relevant gezien (Mayhew, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 23 april 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCTs). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 340 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in ten minste twee databases, risk of bias beoordeling aanwezig en de resultaten van individuele studies voldoende gepresenteerd) of RCT waarin een vergelijking is gemaakt tussen fysieke training en reguliere zorg bij > 18 (9 per arm) patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negen studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vijf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. In deze studies werden verschillende vergelijkingen gemaakt: 1) (ergometer) fietstraining versus reguliere zorg; 2) zwaartekracht- gecompenseerde 3D arm training versus reguliere zorg; en 3) oefenprogramma in thuissituatie: oefeningen met versus zonder weerstand. De analyse is gemaakt per vergelijking.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abresch, R. T., Carter, G. T., Han, J. J., & McDonald, C. M. (2012). Exercise in neuromuscular diseases. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 23(3), 653–673.
- Alemdaroğlu, I., Karaduman, A., Yilmaz, Ö. T., & Topaloğlu, H. (2015). Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation. *Muscle & nerve*, 51(5), 697-705.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... & Street, N. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17(3), 251-267.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., ... & Sheehan, D. W. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*, 17(4), 347-361.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Colvin, M. K., ... & Naprawa, J. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 17(5), 445-455.
- Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J., Constantin, C., & DMD Care Considerations Working Group (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *The Lancet. Neurology*, 9(2), 177–189.
- Van Empelen, R., Nijhuis-van der Sanden, R., Hartman, A., (2013); *Kinderfysiotherapie, derde herziene druk*, pag 210-211. Reed Business Education, Amsterdam.
- Heutinck, L., Jansen, M., van den Elzen, Y., van der Pijl, D., & de Groot, I. J. (2018). Virtual Reality Computer Gaming with Dynamic Arm Support in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of neuromuscular diseases*, 5(3):359-372.
- Jansen, M., van Alfen, N., Geurts, A. C., & de Groot, I. J. (2013). Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “no use is disuse”. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(9), 816-827.
- Gisolfi, C. V., & Lamb, D. R. (1991). Perspective in Exercise Science and Sports Medicine. Volume 2: Youth, Exercise and Sport. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 23(3), 392.
- McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J., Eagle, M., Gappmaier, E., ... & Elfring, G. (2013). The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle & nerve*, 48(3), 357-368.
- Scott, O. M., Hyde, S. A., Goddard, C., Jones, R., & Dubowitz, V. (1981). Effect of exercise in Duchenne muscular

dystrophy. *Physiotherapy*, 67(6), 174.

Ademhalingstraining en longvolume recruterende technieken bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale interventie ter preventie van longproblemen en behoud van longfunctie bij Duchenne spierdystrofie in de verschillende fases van de ziekte?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van airstacken en het gebruik van een hoestmachine op (behoud van) longfunctie en preventie/behandeling van longproblemen bij patiënten Duchenne spierdystrofie?
2. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van inspiratoire en expiratoire spierkrachtraining op (behoud van) longfunctie en preventie/behandeling van longproblemen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

NB. Beademingsmogelijkheden worden niet binnen deze richtlijn behandeld. Hiervoor wordt verwezen naar de in ontwikkeling zijnde richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).

Aanbeveling

Monitor de longfunctie (FVC) jaarlijks, bij snelle achteruitgang elke zes maanden, en eerder bij klinische symptomen die passen bij nachtelijke hypoventilatie of een verminderde hoestkracht.

Start longvolume rekruterende technieken, airstacken of een hoestmachine, bij:

- een FVC van $\leq 60\%$ van de voorspelde waarde;
- een PCF < 270 L/min;
- een MEP van < 60 cm H₂O; en/of
- klinische symptomen van onvoldoende hoestkracht.

Gebruik bij voorkeur de hoestmachine als het airstacken onvoldoende effectief is.

Overweeg de hoest ook te ondersteunen middels manuele compressie om de sputummobilisatie verder te verbeteren.

Voer de technieken 2 x per dag uit met 3-5 herhalingen.

Zie ook: Richtlijn chronische beademing (NVALT, in ontwikkeling) voor adviezen omtrent beademingsmogelijkheden en aanvullende longvolume rekruterende technieken bij Duchenne spierdystrofie.

Overweeg eventueel inspiratoire en/of expiratoire spierkrachttraining als:

- er problemen zijn met hoesten door spierzwakte van de ademhalingsspieren; of
- er tekenen van spierzwakte van de ademhalingsspieren zijn (MIP/MEP lager dan voorspeld).

Train bij voorkeur op het niveau van het kracht/uthoudingsvermogen en voorkom te alle tijden overbelasting.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden geen studies gevonden waarin het effect van IMT/EMT training op de cruciale uitkomstmaat 'het voorkomen van infecties' werd onderzocht. In de systematische review van Silva (2019) is wel specifiek gezocht op deze uitkomstmaat maar deze werd in geen van de gevonden studies gerapporteerd. Voor de belangrijke uitkomstmaat 'longfunctie' werd gevonden dat IMT training geen effect lijkt te hebben op de MIP vergeleken met sham training (T opin, 2002; Rodillo, 1989) terwijl IMT wel effect lijkt te hebben op de transdiaphragmatic pressure (Pdimax) en de Pesmax (maximal sniff assessed esophageal pressure) vergeleken met de groep die geen training ontving (Wanke, 1994). Daarnaast werd er geen statistisch significant effect gevonden voor IMT op de longfunctiemaat (geforceerde) vitale capaciteit. De bewijskracht voor deze bevindingen is echter zeer laag: er is veel onzekerheid over het gevonden resultaat dat er geen effect is. Daarom wordt er onder andere geconcludeerd dat het onduidelijk is of IMT een effect heeft op de FCV.

De belangrijkste redenen voor de zeer lage bewijskracht zijn de kleine aantallen participanten in de studies en een breed betrouwbaarheidsinterval. Dit geeft aan dat het effect zowel positief als negatief kan zijn. Voor de longvolume rekruterende technieken airstacken en het gebruik van een hoestmachine zijn geen studies gevonden. Er ligt dus een duidelijke kennislacune met betrekking tot de effectiviteit van longvolume rekruterende technieken en van IMT op het voorkomen van infecties, ziekenhuisopnames en de noodzaak tot het starten van de beademing.

Het gebrek aan studies naar het effect van de longvolume rekruterende technieken, airstacken en het gebruik van een hoestmachine betekent niet dat deze technieken achterwegen gelaten moeten worden bij de behandeling van patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Het uitvoeren van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarbij de controlegroep geen interventie krijgt, is onethisch gezien de vergrote kans op een pneumonie bij een inefficiënte hoest. Airstacken en het gebruik van een hoestmachine laten in een niet-vergelijkend onderzoek beide een verbetering van de PCF zien van 125 tot 132 L/min (SD 52 tot 55) tot PCF > 160 L/min zien (Toussaint, 2016). Een PCF > 160 L/min is een cruciaal punt voor het voorkomen van tracheotomie. Alleen bij patiënten met een PCF < 90 L/min zonder hoestondersteuning wordt een PCF > 160 L/min vaak niet gehaald met airstacken en het gebruik van een hoestmachine. Bij patiënten met DMD kan in het algemeen gesteld worden dat aanvullende manuele compressie of mechanische in-exsufflatie met de hoestmachine de hoestkracht verder kan doen toenemen tijdens toepassing (Toussaint, 2016).

De bewijskracht vanuit de literatuur voor het gebruik van IMT bij patiënten met DMD is zeer laag. Zoals eerder genoemd zijn de kleine aantallen participanten hiervoor een belangrijke reden. Er is geen bewijs dat IMT leidt tot een verbeterde MIP, maar er is ook geen bewijs dat het nadelig is en leidt tot een afname van de MIP. Het is mogelijk dat het trainen van de spierkracht van de ademhalingsspieren wel effectief is voor een subgroep van

patiënten met voldoende resterende spiermassa en een relatief goede spierkracht bij aanvang van de training. Wanke (1994) heeft om deze reden patiënten met een vitale capaciteit (VC) < 25% van voorspeld geëxcludeerd. Patiënten met een dergelijk lage VC bij aanvang van de training lieten geen verbetering in inspiratoire spierkracht zien na een maand van IMT. De vraag is echter of een verbetering moet worden nagestreefd, of dat behoud van spierkracht voldoende is gezien het progressieve karakter van DMD. Daarbij is een trainingsperiode van een maand te kort om verbetering van spierkracht te verwachten en is een verbetering van spierkracht gedurende de eerste zes weken in ieder geval ook het gevolg van neurale effecten (Voet, 2019; Ozmun, 1994). Om het vertragen van verlies aan spierkracht aan te tonen lijkt een langere trainingsperiode nodig dan in de huidige studies werd gehanteerd (variërend van 18 dagen tot drie maanden). De trainingsintensiteit in de huidige studies was slechts in één studie duidelijk vermeld en was relatief laag (30% van de MIP bij Topin, 2002) en leidde niet tot overbelasting (geen toename van CK, geen vermoeidheid van de ademhalingspierspiers). Hier moet bij het opstellen en uitvoeren van een trainingsprogramma aandacht aan worden besteed: er dient de juiste balans aanwezig te zijn tussen voldoende trainingsprikkel en overbelasting. Te allen tijde moet overbelasting worden voorkomen. Door de afwezigheid van dystrofine zijn ook de spiervezels van de ademhalingspierspiers immers extra *at risk* voor fibrose. Daarnaast moet rekening worden gehouden met de specificiteit. Een training met een lage intensiteit (< 75% van 1 herhalingsmaximum (RM)) en meer herhalingen (16 tot 30hh) is meer gericht op spierkrachtuithoudingsvermogen, terwijl een training met een hogere intensiteit (> 75 van 1RM) en minder herhalingen (< 16hh) meer gericht is op (maximaal)kracht volgens het repetitiemaximum model volgens Odvar-Holten (Gisolfi, 1991)). In de geïnccludeerde studies in deze module (Topin, 2002) werd getraind met een zeer lage intensiteit (30% van de MIP). Normwaarden voor de MIP en MEP zijn gepubliceerd in een systematische review (Verma, 2018).

De werkgroep acht het van belang dat in de vroeg-ambulante fase (leeftijd 5 tot 6 jaar) de longfunctie (FVC) jaarlijks gemeten wordt. Bij snelle achteruitgang is het advies de longfunctie elke zes maanden te meten (FVC, MIP/MEP, PCF, SpO₂, petCO₂/ptcCO₂), maar eerder bij klinische symptomen die passen bij nachtelijke hypoventilatie of een verminderde hoestkracht. Een goede voorlichting over de achteruitgang van de ademhalingspierspiers en symptomen hiervan is dan ook belangrijk vanaf jonge leeftijd. Bij een afname van de FVC tot ≤ 60% van voorspeld is het advies te starten met twee keer per dag airstackten met 3-5 herhalingen (Birnkranz, 2018). Veel patiënten met DMD doen dit op dit moment al. Alhoewel patiënten en hun ouders/verzorgers dit kunnen ervaren als weer een extra activiteit in hun dagprogramma (naast de adviezen als spalken dragen, rekken et cetera), wordt dit vaak een routine-onderdeel, zeker op het moment dat ophoesten moeilijker wordt. Door ademhalingsoefeningen leuk te houden, zoals bijvoorbeeld door deze te incorporeren in muziektherapie of door te oefenen met een groovetube, worden oefeningen wellicht langer volgehouden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het behouden van de longfunctie heeft een hoge prioriteit voor patiënten met DMD en hun ouders/verzorgers, dit onderwerp werd als hoogste gescoord in de enquête afgenomen bij patiënten en familieleden van patiënten met DMD (zie de [Resultaten enquête knelpunteninventarisatie](#)). De verwachting is dan ook dat ze hier zelf een actieve bijdrage aan willen leveren. Aan de andere kant wordt van patiënten en hun omgeving al veel gevraagd, ook op andere domeinen (denk aan rekken, voldoende bewegen, medicatie gebruiken). Adviezen moeten dus weloverwogen worden gegeven.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van airstacken en het gebruik van een hoestmachine zijn relatief laag. Door het toepassen van deze technieken wordt de kans op een ziekenhuisopname door bijvoorbeeld een pneumonie mogelijk verkleind. Een ziekenhuisopname (in veel gevallen intensive care) zou vele malen hogere kosten met zich meebrengen. De kosten van de middelen die nodig zijn voor airstacken zijn laag (ongeveer €300,- per 3 jaar) en het airstacken kan met een klein aantal trainingssessies door een Centrum voor Thuisbeademing (CTB) worden aangeleerd. Een hoestmachine kost gemiddeld €4000,- en is hiermee duurder dan de benodigdheden voor airstacken. Een hoestmachine is echter mogelijk nog niet nodig in de vroeg-ambulante fase als patiënten nog een relatief grote hoestkracht hebben (PCF circa > 160 L/min). De kosten voor een IMT/EMT apparaat zijn laag (ongeveer €30,-) en de training kan worden begeleid door een (kinder)fysiotherapeut. Naar schatting heeft 83% van de Nederlandse patiënten met DMD in de late non-ambulante fase begeleiding van een (kinder)fysiotherapeut (Heutinck, 2017).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De indicatiestelling en begeleiding van de betreffende interventies gebeurt altijd door een Duchenne expertisecentrum en een (kinder) CTB-team. Op dit moment is er nog geen onderzoek gedaan naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van bovenstaande interventies. Problemen die wel al te voorzien zijn is dat er voor zowel de airstackballon als ook voor de hoestmachine geen vergoeding bestaat binnen het revalidatie DBC. Dit kan uiteraard betekenen dat de professionals nog terughoudend zijn met het toe te passen. Deze patiënten worden doorgaans doorverwezen naar en behandeld door het CTB. Echter, passen de kosten van de airstackballon en de hoestmachine ook niet binnen een DBC binnen het CTB. Daarom verdient het de aanbeveling om ook binnen de revalidatie een DBC te kunnen openen om zonder tussenkomst van het CTB een airstackset vergoed te krijgen.

De kennis ten aanzien van bovengenoemde technieken is echter nog onvoldoende verspreid wat ook de implementatie negatief kan beïnvloeden. Training danwel scholing van deze technieken is daarom een vereiste om betere implementatie te bereiken. Samenwerking tussen de revalidatie en het CTB blijft daarom gewenst.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Alhoewel het onderzoek naar het effect van longvolume rekruterende technieken en spierkrachttraining van de ademhalingstraining bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) zeer beperkt is, is het wel aannemelijk dat een proactief respiratoir beleid een positief effect kan hebben op de morbiditeit en mortaliteit. Non-invasieve beademing heeft geleid tot een toegenomen levensverwachting. Airstacken en het gebruik van een hoestmachine vergroten het in- en uitademingsvolume, wat belangrijk is voor het behoud van mobiliteit van de thoraxwand, het ontplooiën van dichtgevallen longblaasjes en het voorkomen van sputumophoping. Mede gezien het vergrote risico op atelectase en pneumonie is ondanks de afwezigheid van evidentie het wel aan te raden deze techniek toe te passen. Inspiratoire (IMT) en expiratoire (EMT) spierkrachttraining kan mogelijk een positieve bijdrage leveren aan het behouden van de spierkracht van de ademhalingsspieren, maar hiervoor is maar zeer beperkt bewijs en ook de klinische ervaring hiermee is beperkt. Er zijn echter ook geen nadelige effecten gerapporteerd in de huidige studies, wat betekent dat patiënten met DMD samen met hun behandelaars kunnen afwegen of zij een training opstarten. Hierbij heeft een training met een relatief lage belasting (bijvoorbeeld 50 tot 60% van 1RM, 20-30hh, 2 tot 5 series, < 45 sec. rust, één keer per dag, en voorkom overbelasting) de voorkeur boven een training met een hoge weerstand. De effecten moeten per persoon worden gemonitord en overbelasting moet worden voorkomen.

Samengevat kan worden gesteld dat er op dit moment onvoldoende evidentie is voor een positief effect van longvolume rekruterende technieken en spierkrachttraining van de ademhalingsspieren op de longfunctie bij DMD. Een proactief respiratoir beleid vanaf jonge leeftijd wordt geadviseerd op basis van de nationale en internationale expert opinion (Birnkranz, 2018). Start hierbij met jaarlijks monitoren van de longfunctie (FVC) vanaf de leeftijd van 5 tot 6 jaar en breid dit uit naar minimaal eens per zes maanden bij non-ambulante patiënten (FVC, MIP/MEP, PCF, SpO₂, petCO₂/ptcCO₂ ten minste elke zes maanden). Bij klinische symptomen en/of een afwijkende longfunctie kan de frequentie verder verhoogd worden of de timing gewijzigd. Start tijdig (zie afkapwaarden bij aanbevelingen) met long volume rekruterende technieken, het manueel of mechanisch ondersteunen van de hoest en (non-invasieve) beademing.

Onderbouwing

Achtergrond

Respiratoire complicaties zijn de belangrijkste oorzaken voor morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Door de afname van spierkracht van de ademhalingsspieren nemen de inspiratie- en expiratiekracht af. De ademhaling wordt hierdoor oppervlakkiger en de hoestkracht neemt af. Het ophoesten van sputum wordt moeilijker en de kans op atelectase en een pneumonie neemt toe. Een adequaat respiratoir beleid is noodzakelijk, waarbij aandacht moet bestaan voor longvolume rekruterende technieken, hoestondersteuningstechnieken en beademing. We focussen ons in deze module op de eerste twee opties. Het is op dit moment niet bekend wat de meest optimale longvolume rekruterende en hoestondersteuningstechnieken zijn. Binnen deze module beperken we ons tot airstacken danwel hoestmachine. Tevens is niet bekend wat het effect van spierkrachttraining van de ademhalingsspieren is.

Conclusies

<p>Ze er laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van inspiratoire spierkrachttraining (IMT) gedurende 18 dagen tot 6 weken vergeleken met sham training op (FVC en totale longcapaciteit (TLC) bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Silva, 2019; Topin, 2002; Rodillo, 1989)</i></p>
<p>Ze er laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van inspiratoire spierkrachttraining (IMT) gedurende 18 dagen tot 6 weken vergeleken met sham training op de maximale inspiratoire druk (MIP) op de korte termijn (3 tot 6 weken) bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Silva, 2019; Topin, 2002; Rodillo, 1989)</i></p>
<p>Ze er laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van inspiratoire spierkrachttraining (IMT) gedurende zes maanden vergeleken met geen training op de vitale capaciteit (VC) bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Silva, 2019; Wanke, 1994)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat inspiratoire spierkrachttraining (IMT) gedurende 6 maanden vergeleken met geen training de transdiaphragmatic pressure (Pdimax) en de Pesmax (maximal sniff assessed esophageal) lijkt te verbeteren bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Silva, 2019; Wanke, 1994)</i></p>
- GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van studies zijn er geen conclusies mogelijk over het effect van spierkrachttraining van de ademhalingspijpen op het voorkomen van infectie (frequentie), opnamefrequentie en de noodzaak tot starten van beademing.</p>

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1: Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van airstacken en het gebruik van een hoestmachine op (behoud van) longfunctie en preventie/behandeling van longproblemen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

Beschrijving studies

Er werden geen studies gevonden die deze vraag beantwoorden.

Conclusies

Er zijn geen studies gevonden die deze deelvraag beantwoorden. Het is daarmee niet mogelijk om conclusies te trekken.

Deelvraag 2: Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van inspiratoire en expiratoire spierkrachttraining op (behoud van) longfunctie en preventie/behandeling van longproblemen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

Beschrijving studies

Silva (2019) is een systematische Cochrane review waarin het effect van respiratoire spierkracht training (IMT en EMT) bij neuromusculaire ziekten bij volwassenen en kinderen werd onderzocht. Er werden drie RCT's geïnccludeerd die de effectiviteit van IMT onderzochten bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD): twee studies onderzochten het effect van IMT vergeleken met *sham training* (**Topin, 2002; Rodillo, 1989**) en één studie onderzocht het effect van IMT vergeleken met geen training (**Wanke, 1994**). *Sham training* hield in dat er geoefend werd zonder weerstand ('schijn training'/placebo). Geen van de geïnccludeerde studies onderzocht EMT.

In de studie van Topin (2002) kregen de patiënten zes weken IMT training (N=8) en de controlegroep sham training (N=8). Dit hield in dat ze twee keer per dag gedurende 10 minuten door een ventiel ademden: in de trainingsgroep was de druk 30% van hun MIP, in de shamgroep was de druk 5%.

In de studie van Rodillo (1989) verrichtten de patiënten gedurende 18 dagen IMT training (N=9) en de controlegroep kreeg sham training (N=11). De trainingsgroep ademde 20 keer per dag door een insprometer waarbij de weerstand verhoogt bij toenemende inspiratoire flow. De controlegroep ademde 10 keer per dag

door een peak flow meter.

In de studie van Wanke (1994) kreeg de trainingsgroep (N=15) twee keer per dag IMT bestaande uit 10 ademhalingscycli van ieder 1 minuut tegen weerstand, gevolgd door 15 minuten rust en 10 maximale statische inspiratoire ademhalingen tegen een bijna gesloten weerstand waarbij een minimale druk behaald moest worden. Er was een drie maanden durende introductie, zes maanden interventie en zes maanden post interventie. De controlegroep kreeg geen training (N=15).

Resultaten

Vergelijking 2.1: IMT versus sham training

Voorkomen van infectie

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Longfunctie

1. FVC

Topin (2002) rapporteerde na zes weken interventie een totale long capaciteit (TLC) van $3,2 \pm 0,5$ liter in de trainingsgroep versus $2,8 \pm 0,9$ liter in de shamgroep wat leidde tot een gemiddeld verschil van $0,45$ L (95% BI van $-0,25$ tot $1,14$). Topin (2002) rapporteerde een vital capacity (VC) van $1,8 \pm 0,3$ L in de trainingsgroep versus $1,8 \pm 0,3$ L in de sham groep wat leidde tot een gemiddeld verschil van $0,02$ L (95% BI van $-0,57$ tot $0,61$).

Rodillo (1989) rapporteerde na 18 dagen interventie een FVC van $1,5 \pm 0,5$ L in de trainingsgroep versus $1,3 \pm 0,6$ L in de sham groep wat leidde tot een gemiddeld verschil van $0,16$ L (95% BI van $-0,31$ tot $0,63$).

2. PEF

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

3. PCF

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

4. MIP

Topin (2002) en Rodillo (1989) onderzochten deze uitkomstmaat: Topin (2002) na 6 weken interventie en Rodillo (1989) na 18 dagen interventie. Het gemiddelde gepoolde verschil tussen de trainingsgroep (N=17) en de sham groep (N=19) was $2,84$ cmH₂O in het voordeel van de trainingsgroep, hetgeen statistisch niet significant was (95% BI $-1,47$ tot $7,15$, $p=0,2$).

5. MEP

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Uitkomstmaat opnamefrequentie

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Uitkomstmaat noodzaak tot starten van beademing

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Vergelijking 2.2: IMT versus geen training

Uitkomstmaat voorkomen van infectie

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Uitkomstmaat longfunctie

1. (F)VC

De FVC werd niet gerapporteerd. Wanke (1994) rapporteerde na 6 maanden interventie een vitale capaciteit (VC) van $1,6 \pm 0,9$ liter in de trainingsgroep en $1,5 \pm 0,7$ liter in de groep die geen training kreeg wat leidde tot een gemiddeld verschil van 0,14 L (95% BI -0,44 tot 0,72).

2. PEF

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

3. PCF

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

4. MIP

De MIP werd niet gerapporteerd. Wanke (1994) rapporteerde na 6 maanden interventie een transdiaphragmatic pressure (Pdimax) van $66,4 \pm 11,8$ cmH₂O in de trainingsgroep en $42 \pm 11,3$ cmH₂O in de groep die geen training kreeg wat leidde tot een gemiddeld verschil van 24,39 cmH₂O (95% BI 14,65 tot 34,13). Wanke (1994) rapporteerde na 6 maanden interventie een maximal sniff assessed esophageal (Pesmax) van 57 ± 10 cmH₂O in de trainingsgroep en $34,5 \pm 12$ cmH₂O in de groep die geen training kreeg wat leidde tot een gemiddeld verschil van 22,53 cmH₂O (95% BI 13,33 tot 31,73).

5. MEP

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Uitkomstmaat opnamefrequentie

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Uitkomstmaat noodzaak tot starten van beademing

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Vergelijking 2.1: IMT versus sham training

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FVC is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias: selectiebias en selective outcome reporting) en het geringe aantal patiënten en de overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat MIP is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias, selectiebias, selective outcome reporting) en het geringe aantal patiënten en de overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Er is geen GRADE-beoordeling voor de longfunctiematen PEF, PCF en de MEP in verband met het ontbreken van studies.

Er is geen GRADE beoordeling voor de uitkomstmaten 'voorkomen van infectie (frequentie)', 'opnamefrequentie' en 'de noodzaak tot het starten van beademing' in verband met het ontbreken van studies.

Vergelijking 2.2: IMT versus geen training

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FVC is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias, selectiebias, selective outcome reporting) en het geringe aantal patiënten en de overlap van het 95% betrouwbaarheidsinterval met de grenzen van besluitvorming (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten Pdimax en Pesmax is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias, selectiebias, selective outcome reporting) en het geringe aantal patiënten (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Er is geen GRADE-beoordeling voor de longfunctiematen PEF en PCF in verband met het ontbreken van studies.

Er is geen GRADE-beoordeling voor de uitkomstmaten 'voorkomen van infectie (frequentie)', 'opnamefrequentie' en 'de noodzaak tot het starten van beademing' in verband met het ontbreken van studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1: Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van airstacken en het gebruik van een hoestmachine bij patiënten met Duchenne Spierdystrofie?

Vergelijking 1.1

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: hoestmachine OF airstacken;

C: reguliere zorg;

O: voorkomen van infectie (frequentie), longfunctie, opnamefrequentie, noodzaak tot starten van beademing.

Vergelijking 1.2

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: hoestmachine;

C: airstacken;

O: voorkomen van infectie (frequentie), longfunctie, opnamefrequentie, noodzaak tot starten van beademing.

Deelvraag 2: Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van inspiratoire en expiratoire spierkrachttraining bij patiënten met Duchenne Spierdystrofie?

Vergelijking 2.1

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: inspiratoire en/of expiratoire spierkrachttraining (IMT en/of EMT);

C: reguliere zorg (zonder specifieke IMT en/of EMT);

O: voorkomen van infectie (frequentie), longfunctie, opnamefrequentie, noodzaak tot starten van beademing.

Controleconditie

Onder reguliere zorg wordt verstaan: de standaard fysiotherapeutische technieken, waaronder de *active cycle of breathing* technieken (ACBT), peppen en *airway clearance* technieken (ACT). Onder reguliere zorg kan ook vallen: (manuele) technieken ter ondersteuning van de sputum mobilisatie (comprimeren, houdingsdrainage) (zonder hoestmachine of airstacken voorafgaand).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het voorkomen van infectie een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat en longfunctie (FVC, PEF, PCF, MIP, MEP), opnamefrequentie, noodzaak tot starten van beademing voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De volgende longfunctiematen worden onderzocht: Forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow (PEF), peak cough flow (PCF), maximal inspiratory pressure (MIP), maximal expiratory pressure (MEP).

De werkgroep definieerde niet a priori de uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De klinische relevante verschillen hangen sterk samen met de door de patiënt gerapporteerde klachten. Voor de FVC wordt daarom een range aangehouden van 5 tot 10% verschil tussen de groepen. Voor de MIP, de Pdimax (maximale transdiafragmale druk) en de Pesmax (maximale oesophagus druk) wordt een verschil tussen de trainings- en controle groep aangehouden van 10 cm H₂O als klinisch relevant (Verma, 2018). De werkgroep definieerde geen klinisch relevante verschillen vooraf de overige afzonderlijke uitkomstmaten, maar beoordeelde per uitkomstmaat of het verschil tussen de groepen de klinische besluitvorming richting geeft.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 30 september 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 288 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in ten minste twee databases, risk of bias beoordeling aanwezig en de resultaten van individuele studies voldoende gepresenteerd), RCT of observationeel onderzoek waarin een

vergelijking is gemaakt tussen 1) hoestmachine en airstacken; 2) hoestmachine of airstacken en reguliere zorg of 3) inspiratoire en/of expiratoire spiertraining en usual care bij > 16 (8 per arm) patiënten. Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeven studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies beschreven in één SR definitief geselecteerd.

Resultaten

Drie RCT's beschreven in één SR zijn uiteindelijk opgenomen in de literatuuranalyse. Er zijn geen studies gevonden die de eerste deelvraag beantwoorden, de drie RCT's beantwoorden allen de tweede deelvraag. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Birnbrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., Case, L. E., Cripe, L., Hadjijannakis, S., Olson, A. K., Sheehan, D. W., Bolen, J., Weber, D. R., Ward, L. M., & DMD Care Considerations Working Group (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet. Neurology*, 17(4), 347–361.
- Gisolfi, C. V., & Lamb, D. R. (1991). Perspective in Exercise Science and Sports Medicine. Volume 2: Youth, Exercise and Sport. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 23(3), 392.
- Ozmun, J. C., Mikesky, A. E., & Surburg, P. R. (1994). Neuromuscular adaptations following prepubescent strength training. *Medicine and science in sports and exercise*, 26(4), 510-514.
- Rodillo, E., Noble-Jamieson, C. M., Aber, V., Heckmatt, J. Z., Muntoni, F., & Dubowitz, V. (1989). Respiratory muscle training in Duchenne muscular dystrophy. *Archives of disease in childhood*, 64(5), 736-738.
- Silva, I. S., Pedrosa, R., Azevedo, I. G., Forbes, A. M., Fregonezi, G. A., Junior, M. E. D., ... & Ferreira, G. M. (2019). Respiratory muscle training in children and adults with neuromuscular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Topin, N., Matecki, S., Le Bris, S., Rivier, F., Echenne, B., Prefaut, C., & Ramonatxo, M. (2002). Dose-dependent effect of individualized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders*, 12(6), 576-583.
- Verma, R., Chiang, J., Qian, H., & Amin, R. (2019). Maximal Static Respiratory and Sniff Pressures in Healthy Children. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(4), 478-487.
- Voet, N. B., van der Kooij, E. L., van Engelen, B. G., & Geurts, A. C. (2019). Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- Wanke, T., Toifl, K., Merkle, M., Formanek, D., Lahrman, H., & Zwick, H. (1994). Inspiratory muscle training in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*, 105(2), 475-482.

Kauw- en slikstoornissen bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een screening en een interventie gericht op het verminderen/behandelen van kauw- en/of slikstoornissen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

Aanbeveling

Aanbeveling-1: screening op Kauw- en slikstoornissen

Voor de diëtist:

Evalueer tenminste jaarlijks de intake van voeding door de patiënt.

Voor artsen:

Zorg dat lengte en gewicht halfjaarlijks wordt gemeten, en verwijst op indicatie naar een diëtist.

Screen halfjaarlijks op de aanwezigheid van een kauw- en slikstoornis met behulp van gestandaardiseerde vragenlijsten (bijvoorbeeld de LINMA-k).

Verwijs de patiënt, waar nodig, naar een revalidatieteam met expertise op het gebied van kauw- en slikstoornissen bij spierziekten.

Voor de logopedist:

Overweeg bij patiënten waarbij er symptomen zijn van een onveilige slik om een slikvideo (met verschillende consistenties) te maken.

Aanbeveling-2: Preventie van kauw- en slikstoornissen

Adviseer om zo lang mogelijk kauwbare voeding aan te bieden en overweeg laag intensieve functionele kauwtraining met kauwgom, bijvoorbeeld 2 tot 3 keer per dag 15 minuten na de maaltijd, om problemen met kauwen uit te stellen/te behandelen. Wees alert op signalen van overbelasting en hierdoor onvoldoende intake.

Geef tijdig en regelmatig advies over goede mondhygiëne.

Meet tijdens de jaarlijkse controle de mondopening en pas bij vermindering gangbare technieken toe om de mondopening voldoende te houden (zoals rekken).

Verwijs patiënten met gebits- en kaakafwijkingen zo nodig naar een centrum voor bijzondere tandheelkunde, dat bekend is met de gevolgen van DMD op het gebit.

Aanbeveling-3 Behandeling van dysfagie

Pas bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met kauwstoornissen als eerste de grootte van de bolus aan (klein snijden), ga pas na advies van de logopedist en diëtist over op zachtere en makkelijk kauwbare voeding.

Maak gebruik van de IDDSI in een gezamenlijk advies van diëtist en logopedist over consistenties van voedingsmiddelen bij kauw- en slikstoornissen.

Monitor of de actuele voedingsinname overeenkomt met de behoefte.

Overweeg een PEG en bespreek dit in een vroeg stadium met de patiënt en familie. Indicaties voor een PEG zijn:

- onveilige slik (met aspiratie);
- ondervoeding; of
- onvoldoende hydratatie.

(zie voor verdere stappen en indicaties richtlijn 'enterale toegang', NVMDL, in ontwikkeling).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden. Er ligt op dit vlak een duidelijke kennislacune.

Herkennen van kauw- en slikstoornissen

Er is enig onderzoek gedaan naar het verloop van kauw- en slikstoornissen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Soms worden kauw- en slikstoornissen niet als dusdanig door de patiënt herkend. Een langere maaltijd duur kan een eerste signaal zijn van kauw- en slikstoornissen (Brumbaugh, 2018). Uit onderzoek komt naar voren dat kauwklachten als eerste gezien worden (van den Engel-Hoek, 2016). Als de patiënt zelf herkent dat het kauwen moeilijker wordt, dan zien we vaker dat patiënten de voeding gaandeweg aanpassen, omdat ze de voeding te hard/taai vinden of last hebben van langdurig kauwen tijdens de maaltijd, de maaltijd te lang gaat duren (Pane, 2006), of uit angst voor verslikken en hoesten (Brumbaugh, 2018).

Er zijn studies gedaan naar de kauw- en slikstoornissen bij patiënten met DMD (Pane, 2006; Aloysius, 2008; Salera, 2017; Yamada, 2018). Deze onderzoeken geven een beschrijving van de problemen op grond van een vragenlijst of door screening. In de studie van Aloysius (2008) (bij jongens met DMD met een gemiddelde leeftijd van 17 jaar) werden de slikproblemen gekenmerkt door voeding die in de keel bleef hangen, maar was er meestal geen sprake van aspiratie. Daarnaast zijn er onderzoeken gedaan naar de onderliggende gestoorde mechanismen (Eckhardt, 1996; van den Engel-Hoek, 2013 en 2016). Uit deze onderzoeken komt naar voren dat problemen met kauwen, in combinatie met dystrofische veranderingen van de kauwspieren en veranderingen in occlusie, al in de vroege fase gezien worden. Er zijn geen leeftijden te noemen, omdat dit afhankelijk is van het individuele beloop. De slikstoornissen worden vaak later gezien, en worden veroorzaakt door een combinatie van toenemende zwakte van de mondbodemspieren, de keelspieren, moeite met kauwen, een vergrote tong en een afwijkende stand van de kaken, waardoor geen occlusie meer mogelijk is (Morel-Verdebout, 2007; Botteron, 2008, van Bruggen, 2014). Op basis van deze onderzoeken kan geconcludeerd worden dat de kauw- en slikstoornissen eerst vooral de orale fase van het eten betreffen en pas in een later stadium ook het slikken zelf.

Screening

Aangezien kauw- en slikstoornissen invloed hebben op intake, maaltijdduur, en kwaliteit van leven (Salera, 2017; brumbaugh, 2018), acht de werkgroep screening en onderzoek van deze problemen in een vroeg stadium van belang. Omdat daarnaast ook veranderingen aan de stand van de kaken kunnen optreden die het kauwen bemoeilijken, dient de tandheelkundige status een onderdeel van het onderzoek te zijn. Naast kauw- en slikstoornissen kunnen er ook andere redenen voor een te lage voedingsintake zijn: een verminderde arm- en handfunctie, maagdarmstoornissen, afhankelijkheid van derden voor eten en drinken, en een verhoogde energiebehoefte door ademhalingsinsufficiëntie (Salera, 2017). Het is belangrijk om bij gewichtsverlies ook deze oorzaken te overwegen.

Het belang van tijdige screening op kauw- (inclusief het afbijten) en slikproblemen en het monitoren van de intake wordt ook benadrukt in de 'Care considerations' (Birnkranz, 2018). Daarin wordt aangeraden een halfjaarlijks - jaarlijks gecombineerd onderzoek naar voedingsintake, slikken en gastro-intestinale onderwerpen te doen. Het gebruik van gestandaardiseerde vragenlijsten, waarop patiënten en/ of hun ouders kunnen aangeven welke problemen er zijn, is daarbij belangrijk. De vragenlijsten kunnen ook worden afgenomen door specialistisch verpleegkundigen.

De werkgroep stelt bij screening van kauw- en slikstoornissen de volgende multidisciplinaire werkwijze voor:

- De diëtist beoordeelt de voedingstoestand van de patiënt jaarlijks en begeleidt de patiënt met een voedingsplan gericht op het voorkomen van overvoeding en ondervoeding, en voedingsdeficiënties. De diëtist gebruikt de EAT-10 als screeningsinstrument om te verwijzen naar de logopedist en/of arts. Daarnaast is de mate van gewichtsverlies een belangrijk indicator. Dit wordt gescreend met behulp van de STRONGkids voor kinderen en volgens de richtlijn Ondervoeding voor volwassenen (Kruizenga, 2019, geraadpleegd op 4 november 2020).
- De arts zorgt dat lengte en gewicht halfjaarlijks worden gemeten en stelt halfjaarlijks vragen over dysfagie (Toussaint, 2016, zie ook hieronder), obstipatie, reflux en gastroparese (Birnkranz, 2018). Voor dysfagie is in Nederland de 'Signaleringslijst logopedie voor de revalidatiearts' (onderdeel LINMA-k) beschikbaar als screeningsinstrument (Fransen, 2015; Kooi, 2020). Deze korte vragenlijst met tien vragen kan als instrument gebruikt worden tot verwijzing naar de logopedist en kan vanaf de diagnose worden ingezet.
- De logopedist onderzoekt op verwijzing de mate van kauw- en slikstoornissen. In verschillende studies wordt verder aanbevolen om aanvullend een radiologisch slikonderzoek (slikvideo) te maken als er een verdenking is op aspiratie. Het is aan te bevelen dit onderzoek in de gebruikelijk eethouding met verschillende voedingsconsistenties uit te voeren, omdat bekend is dat dun vloeibaar voedsel minder problemen op kan leveren dan vast voedsel of dik vloeibaar voedsel.

De werkgroep acht het belangrijk dat de logopedist en diëtist nauw samenwerken.

Toussaint (2016) heeft een algoritme ontwikkeld voor jongens en mannen met DMD in de late niet-ambulante fase, op basis van 30 jaar klinische ervaring. Dit screeningsinstrument wordt halfjaarlijks gebruikt door de arts waarbij dysfagie, reflux, aspiratie, gewichtsverlies en bloedgasen worden gecheckt.

Tenslotte is het van belang dat er een goede samenwerking is tussen het multidisciplinair team en een orthodontist van een Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, die bekend is met spierziekten en die de

gevolgen van DMD op het gebit en de stand van de kaken beoordeelt.

Behandeling van kauw- en slikstoornissen

Er is wel enig onderzoek uitgevoerd naar de effecten en behandeling bij dysfagie, maar het betreft dan niet-vergelijkend onderzoek (Jones, 2016). Gezien de klachten is het echter ook onwaarschijnlijk dat er vergelijkend onderzoek gedaan zal worden bij patiënten die al een stoornis hebben, aangezien niet behandelen bij deze groep geen optie is. Onderzoek naar preventieve strategieën om het ontstaan van kauw- en slikstoornissen uit te stellen, en onderzoek naar aanpassingen om de gevolgen van de kauw- en slikstoornissen te verminderen, is echter wel mogelijk. Dergelijk onderzoek is essentieel. Datzelfde geldt voor onderzoek naar het wel of niet starten van een orthodontische behandeling.

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag met betrekking tot kauwstoornissen beantwoorden. Er zijn echter wel aanwijzingen uit een kleine pilot-studie (die daarom niet opgenomen kon worden in de literatuursamenvatting) dat laag-intensieve kauwtraining een positief effect heeft op de kauwfunctie. Van Bruggen (2015) onderzocht het kauwen van suikervrije kauwgom bij jongens en mannen met DMD. Door deze kauwtraining was er een verbetering van het kauwen te zien, met name wat betreft het aspect van 'mengen van het voedsel'.

Een goede mondhygiëne is essentieel voor het behoud van het gebit. Dit kan een probleem zijn in het geval van een vergrote tong en/of indien er sprake is van een beperkte mondopening (van Bruggen, 2015). De behandeling van een beperkte mondopening door rekken is vooral gericht op het stabiel blijven van de mondopening (Nozaki, 2010). Door de beperkte bewegingen van de tong kan het reinigen van de tanden en kiezen na een maaltijd onvoldoende zijn, waardoor er resten achter blijven. Het extra spoelen met water na een maaltijd wordt daarom aanbevolen. Daarnaast is bekend dat een slechte mondhygiëne bij ouderen een grotere kans geeft op longontsteking, indien de slik is aangedaan (van der Maarel-Wierink, 2012). Dergelijk onderzoek is nog niet gedaan bij mensen met een spierziekte. Het is belangrijk dat verzorgers goede instructies krijgen over gebitsreiniging bij een patiënt met DMD.

De ervaring leert dat een vaste bolus en dik vloeibare voeding in de loop van de tijd meer problemen gaan geven. Wanneer er sprake is van dysfagie zonder gewichtsverlies, wordt indien nodig de consistentie van de maaltijden gewijzigd, met aandacht voor de energiedichtheid. Het advies bij penetratie tot boven de stemplooien en residu in de keel na de slik is om geen vast voedsel te eten, maar de consistentie aan te passen naar (dunner) gepureerd eten en de keel na elke hap of in ieder geval aan het eind van de maaltijd te schonen met een slokje water. Dranken moeten, in tegenstelling tot het advies bij veel centraal neurologische aandoeningen, niet worden verdikt (van den Engel-Hoek, 2013).

Bij slikstoornissen en ongewenst gewichtsverlies wordt een energie- en eiwit-verrijkte voeding geadviseerd, rekening houdend met de lage energiebehoefte ten opzichte van gezonde leeftijdgenoten. Bij ondervoeding/ondergewicht/onvoldoende groei met inadequate inname van gewone voedingsmiddelen wordt medische drinkvoeding geadviseerd. Bij een onveilige slik en/of onvoldoende resultaat met medische drinkvoeding en/of dehydratie wordt voeding via een percutane endoscopische gastrostomie (PEG) overwogen (Toussaint, 2016; Birnkrant 2018)). Aanbevolen wordt om niet te snel over te gaan op alleen drinkvoeding, maar

zo lang mogelijk het kauwen van vast voedsel in stand te houden. Indien mogelijk ook nadat een PEG-sonde is geplaatst. Hoewel de invloed daarvan niet is onderzocht, weten we uit ander onderzoek dat het niet gebruiken van spieren ('no use is disuse') een verdere negatieve invloed heeft op de spieren en de functie daarvan.

Voorlichting over en indicaties voor een PEG dienen in een vroeg stadium en regelmatig bespreekbaar gemaakt te worden (Birnkranz, 2018). De besluitvorming dient zorgvuldig te gebeuren in een multidisciplinair team (waarin minstens een arts- MDL en/of revalidatiearts, logopedist en diëtist zitting hebben) tezamen met de patiënt en diens familie. Een PEG leidt vaak tot stabilisatie of verbetering van de voedingstoestand (Martigne, 2010; Mizuno, 2012). Meestal blijft het naast het aanbieden van voeding via de PEG mogelijk kleine hoeveelheden te eten en te drinken.

De behandeling van dysfagie is reeds beschreven voor de algemene populatie binnen de richtlijn Orofaryngeale slikstoornissen (NVKNO, 2017). Daarnaast is er een richtlijn voor diëtisten beschikbaar (Wijnen, 2020), waarvan de belangrijkste aanbevelingen ook op de website van het Duchenne Centrum Nederland^[1] staan. Logopedisten en diëtisten kunnen voor aanvullende handvatten deze richtlijnen raadplegen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Binnen de groep jongens en mannen (en hun ouders/verzorgers) is veel variatie in wensen en behoeften wat betreft screening en adviezen/ behandeling. In het algemeen kan gezegd worden dat het belangrijk gevonden wordt dat deze stoornissen onderkend worden en dat de klachten zo veel mogelijk beperkt worden.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit bekend. Het betreft verzekerde zorg (logopedie en diëtetiek). Er zijn geen argumenten met betrekking tot kosten die van invloed zijn op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De logopedist onderzoekt het kauwen en slikken en inventariseert beïnvloedende factoren (zoals stand van de kaken en een grote tong - macroglossie). De diëtist onderzoekt de voedingstoestand, gewichtsverlies of -toename, duur van de maaltijden, eetlust, recente veranderingen in voedingsinname en voedingsgerelateerde klachten.

Interdisciplinaire samenwerking tussen logopedist en diëtist is nodig om het beleid ten aanzien van kauwen, kauwtraining en voeding (consistenties) nader af te stemmen. De screening op kauw- en slikstoornissen wordt dan ook bij voorkeur gevolgd door een multidisciplinair overleg, waarin waar nodig adviezen geformuleerd worden over training (bijvoorbeeld kauwen), aanpassen voeding (wat betreft samenstelling, consistenties en energie) en compensaties (gebruik armsteun, goede zitpositie, kleiner snijden voeding, gebruik van eethulpmiddelen en eventueel aanvullende sondevoeding). Er worden geen problemen verwacht met betrekking tot deze interdisciplinaire afstemming tussen de logopedist en diëtist. Door middel van de International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (IDDSI) (<https://iddsi.org/>) spreken diëtisten en logopedisten eenzelfde taal wat betreft de consistenties van voedsel en dranken bij kinderen en volwassenen. De logopedist benoemt na onderzoek de consistentie van het voedsel en dranken in een schaal van 0 tot en met 7 waarna de diëtist deze consistenties naar voedingsmiddelen vertaalt.

Er zijn centra waar geen gespecialiseerde logopedist en/of diëtist aanwezig is. Deze centra moeten dan de patiënten voor de screening/behandeling doorsturen (zie ook de module [Organisatie van zorg](#)). Er worden verder geen bezwaren tegen de aanbevelingen verwacht.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Aanbeveling-1: screening op Kauw- en slikstoornissen

Birnkrant (part 1, 2018) beschrijft halfjaarlijkse monitoring van dysfagie, voeding en andere gastro-intestinale stoornissen. Omdat Birnkrant (2018) niet beschrijft hoe die monitoring er uit zou moeten zien, is geïnterviewd welke screeningsinstrumenten gebruikt zouden kunnen worden. Voor deze monitoring kan de LINMA-k (screening voor de revalidatiearts) (van Es, 2020) en het stroomdiagram van Toussaint (2016) gebruikt worden. De EAT-10 kan als aanvulling gebruikt worden.

Aanbeveling-2: Preventie van kauw- en slikstoornissen

Uit een pilotstudie kwam naar voren dat laag-intensieve kauwtraining met kauwgom (3 maal per dag 30 minuten, 5 maal per week, gedurende 4 weken) een positief effect kan hebben op de efficiëntie van het kauwen (van Bruggen, 2015). Het is echter nog niet bekend vanaf welke leeftijd dit geadviseerd moet worden. Daarnaast ligt overbelasting op de loer, waardoor dit een negatief effect kan hebben op het kauwen van voedsel. De meningen over (suikervrije) kauwgum bij bestaande reflux lopen uiteen. Enerzijds kan het kauwen van kauwgum klachten van bestaande reflux verergeren. Anderzijds kan kauwgum tot een half uur na de maaltijd klachten van reflux verminderen (Moazzez, 2005). Mondhygiëne kan een probleem zijn door een beperkte kaakopening, vergrote tong en moeite om de mond te schonen. Goede mondhygiëne is van belang voor behoud van het gebit en bij slikstoornissen ter voorkoming van longontsteking.

Aanbeveling-3 Behandeling van dysfagie

Jongeren en volwassenen met Duchenne spierdystrofie (DMD) krijgen vaak advies om hun voeding aan te passen. Het hoofddoel bij dysfagie is voldoende en veilige intake van voeding en vocht. Indien dit niet goed wordt uitgelegd aan de patiënt/zorgverlener kan er verwarring optreden over wat met een bepaalde consistentie bedoeld wordt. Door gebruik te maken van een gestandaardiseerde beschrijving van consistenties (de International Dysphagia Diet Standardization Initiative - IDDSI) kan dit voorkomen worden. De IDDSI zorgt ervoor dat alle zorgverleners dezelfde taal spreken, waardoor duidelijk uitgelegd kan worden wat wordt bedoeld met een bepaald IDDSI-niveau. Bij patiënten met DMD wordt de voeding vaak geleidelijk aangepast. Drinkvocht wordt niet ingedikt, maar de (vaste) voeding wordt gaandeweg wel aangepast: van normaal naar meer dik vloeibare voeding. Welke consistentie op welk moment nodig is kan de logopedist aangeven, gebruik makend van de IDDSI niveaus.

[1] Op dit moment is dit nog niet gerealiseerd. De verwachting is dat de samenvatting voorafgaand aan of snel na de publicatie van deze richtlijn in de Richtlijndatabase online beschikbaar is.

Onderbouwing

Achtergrond

Kauw- en slikproblemen bij jongens en mannen met Duchenne spierdystrofie (DMD) kunnen een negatieve invloed hebben op de voedingsintake, de duur van de maaltijden, de voedingstoestand en op de kwaliteit van

leven. Kauw- en slikstoornissen komen vaak voor, zijn meestal progressief (Birnkranz, 2018) en zijn specifiek voor DMD, zoals blijkt uit een vergelijkend onderzoek door Umemoto (2012) tussen patiënten met DMD en myotone dystrofie type 1. Met name de vergrote tong en de in toenemende mate afwijkende stand van de kaken is bij de jongens en mannen met DMD aanwezig en heeft een negatieve invloed op kauwen en slikken. Daarnaast is de onderliggende oorzaak van de slikproblemen anders bij een spierziekte dan bij een centraal neurologische aandoening zoals CVA of cerebrale parese (van den Engel-Hoek, 2014). Globaal kan worden gezegd dat verslikken bij een spierziekte wordt veroorzaakt door zwakte, terwijl bij een centraal neurologische aandoening de coördinatie verstoord is waardoor verslikken kan optreden. Slikstoornissen kunnen zich bij DMD al vanaf jonge leeftijd ontwikkelen. Het herkennen en behandelen van kauw- en slikproblemen vormt nog geen routinematig onderdeel van de zorg bij jongens en mannen. Het is de vraag op welke manier het beste gescreend kan worden op boven genoemde problemen en welke specifieke interventies nodig zijn om de klachten te verminderen en/of te behandelen bij deze patiëntpopulatie.

Voor de literatuursamenvatting hebben we gekeken naar de behandeling. Met betrekking tot de screening zijn de aanbevelingen op expert opinion gebaseerd, aangezien bekend was dat hier geen wetenschappelijke literatuur over is.

Conclusies

Er kan geen conclusie worden geformuleerd aangezien geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige effecten van interventies gericht op het verminderen/behandelen van kauw- en/of slikstoornissen?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: interventie gericht op het verminderen/behandelen van kauw- en/of slikstoornissen;

C: expectatief beleid/reguliere zorg;

O: veilige slik, adequate intake, maaltijdduur, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een veilige slik (niet verslikken) en een adequate intake voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en maaltijdduur en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- *Veilige slik:* het niet verslikken tijdens eten en of drinken. Hoesten tijdens eten of drinken wordt gezien als verslikken. Bij geen of een zwakke hoest of veel verslikken kan aspiratie (voeding en/of vocht komt en blijft in de longen) optreden met longontsteking tot gevolg.
- *Adequate intake:* op individu afgestemde voeding, met voldoende energie en eiwit en in de juiste consistentie, om een goede voedingstoestand te bereiken/handhaven.
- *Kwaliteit van leven:* zoals bepaald met een gevalideerd meetinstrument.

De werkgroep definieerde niet a priori de uitkomstmaat 'maaltijdduur', maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Op basis van de algemeen geldende norm en enkele studies (Reau, 1996; Namasivayam-MacDonald, 2019; Pane, 2006) wordt uitgegaan van het idee dat een maaltijdduur langer dan 30 minuten als te lang wordt beschouwd.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 29 mei 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en vergelijkend observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 464 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie en risk of bias beoordeling beschikbaar), gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek of observationeel vergelijkend onderzoek waarin een vergelijking werd gemaakt tussen een interventie gericht op het verminderen/behandelen van kauw- en slikstoornissen en expectatief beleid/reguliere zorg bij >10 patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Daarnaast moest ten minste één van de bovenstaande uitkomsten zijn geïncludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Resultaten

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... & Street, N. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17(3), 251-267.
- Botteron, S., Verdebout, C. M., Jeannet, P. Y., & Kiliaridis, S. (2009). Orofacial dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Archives of oral biology*, 54(1), 26-31.
- Brumbaugh, D., Watne, L., Gottrand, F., Gulyas, A., Kaul, A., Larson, J., Tomeszkó, J. Nutritional and gastrointestinal management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*, 142, S53-S61.
- van Bruggen, H. W., van de Engel-Hoek, L., Steenks, M. H., Bronkhorst, E. M., Creugers, N. H. J., de Groot, I. J. M., & Kalaykova, S. I. (2014). Predictive factors for masticatory performance in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 24(8), 684-692.
- Van Bruggen, H. W., Van Den Engel-Hoek, L., Steenks, M. H., Bronkhorst, E. M., Creugers, N. H. J., De Groot, I. J. M., & Kalaykova, S. I. (2015). Reduced mandibular range of motion in Duchenne muscular dystrophy: predictive factors. *Journal of oral rehabilitation*, 42(6), 430-438.

- Van Bruggen, H. W., van den Engel-Hoek, L., Steenks, M. H., Van Der Bilt, A., Bronkhorst, E. M., Creugers, N. H., ... & Kalaykova, S. I. (2015). Fighting against disuse of the masticatory system in Duchenne muscular dystrophy: a pilot study using chewing gum. *Journal of child neurology*, 30(12), 1625-1632.
- Brumbaugh, D. E., & Accurso, F. J. (2002). Persistent silent aspiration in a child with Trisomy 21. *Current opinion in pediatrics*, 14(2), 231-233.
- van den Engel-Hoek, L., Erasmus, C. E., Hendriks, J. C., Geurts, A. C., Klein, W. M., Pillen, S., ... & de Groot, I. J. (2013). Oral muscles are progressively affected in Duchenne muscular dystrophy: implications for dysphagia treatment. *Journal of neurology*, 260(5), 1295-1303.
- van den Engel-Hoek, L., Erasmus, C. E., van Hulst, K. C., Arvedson, J. C., de Groot, I. J., & de Swart, B. J. (2014). Children with central and peripheral neurologic disorders have distinguishable patterns of dysphagia on videofluoroscopic swallow study. *Journal of child neurology*, 29(5), 646-653.
- Van den Engel-Hoek, L., de Groot, I. J. M., Sie, L. T., van Bruggen, H. W., de Groot, S. A. F., Erasmus, C. E., & van Alfen, N. (2016). Dystrophic changes in masticatory muscles related chewing problems and malocclusions in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 26(6), 354-360.
- Fransen, S., van den Engel-Hoek, L., Logopedisch Instrument Neuromusculaire Aandoeningen voor kinderen. *Tijdschrift voor Logopedie*. 2015(87), 7-8:5.
- Es, M., Erasmus, C. E., Houwen, S., de Groot, I. J. M., Voet, N. B. M., & van den Engel-Hoek, L. (2020). Early detection of dysphagia and dysarthria in children with neuromuscular disorders: diagnostic accuracy of a screeninglist for physicians. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, (Preprint), 1-7.
- Jones, K., Pitceathly, R. D., Rose, M. R., McGowan, S., Hill, M., Badrising, U. A., & Hughes, T. (2016). Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Kruizenga, H., Beijer, S., Huisman-de Waal, G., Jongers-Suitema, C., Klos, M., Remijnse-Meester, W., Thijs, A., Tieland, M. M., Vasse, E., Witteman, B. (2019). Richtlijn ondervoeding. Herkenning, diagnosestelling en behandeling van ondervoeding bij volwassenen. <https://www.stuurgroepondervoeding.nl/wp-content/uploads/2019/02/SoV01-Richtlijn-Ondervoeding-losse-paginas-210x297februari-2019.pdf>, geraadpleegd op 4 november 2020.
- van der Maarel-Wierink, C. D., Vanobbergen, J. N., Bronkhorst, E. M., Schols, J. M., & de Baat, C. (2013). Oral health care and aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *Gerodontology*, 30(1), 3-9.
- Martigne, L., Seguy, D., Pellegrini, N., Orlikowski, D., Cuisset, J. M., Carpentier, A., ... & Gottrand, F. (2010). Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clinical nutrition*, 29(1), 60-64.
- Mizuno, T., Komaki, H., Sasaki, M., Takanoha, S., Kuroda, K., Kon, K., ... & Ishihara, T. (2012). Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain and Development*, 34(9), 756-762.
- Morel-Verdebot, C., Botteron, S., & Kiliaridis, S. (2007). Dentofacial characteristics of growing patients with Duchenne muscular dystrophy: a morphological study. *The European Journal of Orthodontics*, 29(5), 500-507.
- Moazzez, R., Bartlett, D., & Anggiansah, A. (2005). The effect of chewing sugar-free gum on gastro-esophageal reflux. *Journal of dental research*, 84(11), 1062-1065.
- Nozaki, S., Kawai, M., Shimoyama, R., Futamura, N., Matsumura, T., Adachi, K., & Kikuchi, Y. (2010). Range of motion exercise of temporo-mandibular joint with hot pack increases occlusal force in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myologica*, 29(3), 392.
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. (2017). Richtlijn Orofaryngeale dysfagie. NVKNO, Utrecht.
- Pane, M., Vasta, I., Messina, S., Sorleti, D., Aloysius, A., Sciarra, F., ... & Mercuri, E. (2006). Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *European journal of paediatric neurology*, 10(5-6), 231-236.
- Reau, N. R., Senturia, Y. D., Lebailly, S. A., & Christoffel, K. K. (1996). Infant and toddler feeding patterns and problems: normative data and a new direction. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*.
- Salera, S., Menni, F., Moggio, M., Guez, S., Sciacco, M., & Esposito, S. (2017). Nutritional challenges in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrients*, 9(6), 594.
- Toussaint, M., Davidson, Z., Bouvoie, V., Evenepoel, N., Haan, J., & Soudon, P. (2016). Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. *Disability and rehabilitation*, 38(20), 2052-2062.
- Umamoto, G., Furuya, H., Kitashima, A., Sakai, M., Arahata, H., & Kikuta, T. (2012). Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy versus myotonic dystrophy type 1. *Muscle & nerve*, 46(4), 490-495.

Wijnen, C. (2015). Dieetbehandelingsrichtlijn 39: Duchenne Spierdystrofie. 20/10 Uitgevers, Rotterdam.

Contractuurbehandeling bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale interventie ter preventie en behandeling van contracturen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

Aanbeveling

Ambulante fase

Monitor de gewrichtsmobiliteit twee keer per jaar.

Stimuleer het voldoende bewegen ter onderhoud van de actieve *range of motion*.

Start met rekken als er verkortingen worden vastgesteld (< 10 graden dorsaalflexie enkel bij gestrekt been) in een frequentie van 5 tot-6 keer/week (2 herhalingen van 15 tot 30 seconden in de eindstand), bij voorkeur gekoppeld aan verzorgingsmomenten.

Kies om progressie van contracturen te voorkomen of verminderen voor nachtsplanken (enkel-voet) naast rekken. Begin bij voorkeur voor het 6^e jaar of bij afname van de dorsaalflexie (minder of gelijk aan 5 graden dorsaalflexie bij gestrekt been) met het gebruik van enkel-voet orthese voor de nacht.

Overweeg een gipsredressie bij patiënten met een verkorting van de kuitspier, ondanks rekken en/of nachtsplanken, waarbij er voldoende beenspierkracht en loopvaardigheid aanwezig is. Monitor bij toepassing van gips de mobilisatie. Indien patiënten niet kunnen lopen met gips, staak de behandeling gezien het risico op verlies van de loopfunctie.

Kies ervoor het rekken en positioneren zo functioneel mogelijk te maken en afgestemd op de wensen van de patiënt en de haalbaarheid.

Opereer patiënten **niet** in de ambulante fase ter preventie of behandeling van contracturen.

Non-ambulante fase

Monitor de gewrichtsmobiliteit twee keer per jaar.

Stimuleer (geleid) actief bewegen van de armen in het dagelijks leven, eventueel ondersteund met hulpmiddelen.

Zet het rekken van relevante spiergroepen voort (zie [bijlage](#)). Besteed ook aandacht aan de handspieren gezien het belang van de handfunctie in de latere ziektefase.

Overweeg dag- of nachtsplanken (enkelvoet) naar voorkeur van de patiënt.
Overweeg nachtsplanken voor de handen indien contracturen dreigen te ontwikkelen.

Instrueer patiënten over een goede positionering in zit en lig, en besteed hierbij ook aandacht aan de positionering van de handen.

Overweeg tijdig het gebruik van een statafel of lange beenbeugels (streef naar minimaal 30 minuten, 3 tot 4x/week).

Overweeg een operatieve correctie bij een standsafwijking van de enkel/voet die de stabiliteit van het zitten negatief beïnvloed, dan wel pijn genereert. Indien het een nog vrij jonge patiënt betreft kan ook in deze fase een gipsredressie worden overwogen.

Zie ook eventueel de *bijlage* voor praktische handvatten.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van contractuurbehandeling bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). De overall bewijskracht van de gevonden studies, die gaan over vroegtijdige operatie versus rekken en nachtsplanken, en rekken versus rekken, is 'zeer laag'. Dit komt met name door de kleine patiënten aantallen en de hoge uitval in de studies.

Over het effect van verschillende chirurgische interventies ten opzichte van elkaar, rekken versus niet rekken, handspalk versus geen handspalk en operatie versus geen operatie, gipsredressie en stavoorzieningen zijn geen studies gevonden en is derhalve geen conclusie te trekken op basis van de literatuur. Ook werd er geen literatuur gevonden voor patiënten die non-ambulant zijn. Er is hier duidelijk sprake van een kennislacune.

Hieronder wordt per type interventie een nadere toelichting gegeven, hierbij is soms de beperkte literatuur in ogenschouw genomen, maar voornamelijk uitgegaan van expert opinion.

Chirurgische interventies

De *range of motion* (ROM) in de enkel dorsaalflexie nam in de RCT van Manzur (1992) toe bij de chirurgische interventie in vergelijking met de controlegroep. Aangezien de groepen op baseline verschilden in mate van contractuur (de chirurgische interventie had een grotere mate van contractuur dan de controlegroep) zijn de verschillen na interventie niet goed met elkaar te vergelijken. De functionele vaardigheid neemt echter wel af bij de chirurgische groep in vergelijking met rekken: jongens waren langzamer in het opstaan van de vloer en het lopen van 8,5m en 15,2m na chirurgische interventie dan na rekken (Rose, 2010; Manzur, 1992). De bewijskracht voor deze bevinding is vanwege de kleine aantallen en de hoge uitval echter 'zeer laag'.

De literatuur met zeer beperkte kwaliteit, die niet geïnccludeerd is in de GRADE-beoordeling ondersteunt de ervaring van de werkgroep (Tabel 1 in de bijlagen). De operatiegroep laat over het algemeen een kleine afname

zien in contracturen. Daarnaast wordt de leeftijd waarop de loopvaardigheid wordt verloren wat uitgesteld. Ten opzichte van de studiepopulaties wordt echter door het huidige gebruik van corticosteroïden mogelijk later in het proces een indicatie gesteld voor een operatie. Het is onduidelijk of dit invloed heeft op het effect van de operatie. Daarnaast heeft een chirurgische interventie ook nadelen (zie paragraaf 'nadelen'). Daarom heeft de werkgroep niet de voorkeur om in de ambulante fase te kiezen voor een chirurgische interventie.

Rekken

De geïncludeerde studie wijst in de richting van positieve effecten voor rekken in combinatie met nachtspalen, met name voor de ROM (Hyde, 2000). Dit komt overeen met de ervaring van de werkgroep, namelijk dat rekken (manueel rekken en langdurige rek door middel van nachtspalen) remmend werken op de contractuurvorming, zowel voor de enkels als de handen.

Manueel rekken

Voor frequentie en duur van rekken bij DMD is geen wetenschappelijke onderbouwing. Conform gebruikelijke rekprogramma's bij sport wordt aanbevolen bij het rekken twee herhalingen per spiergroep toe te passen, waarbij de eindstand 15 tot 30 seconden wordt aangehouden met een frequentie van 5 tot 6x/week (Thomas, 2018). Rekken kan gedaan worden door de ouders/verzorgers na instructie en in samenspraak met de behandelend fysiotherapeut. Daarbij is het goed om uit te leggen dat ondanks rekken mobiliteit toch kan afnemen, doel van rekken is vooral remmen van contractuurvorming.

Spalken (langdurige rek)

Voor de duur van het dragen van nachtspalen (zowel enkelvoet- als handspalken) wordt uitgegaan van langdurige milde rek op het bindweefsel waardoor er remodelering plaatsvindt van het bindweefsel. Op grond daarvan wordt aanbevolen nachtspalen 6 tot 8 uur te dragen. In experimentele omstandigheden wordt na 30 minuten rek al een verandering in signalering gezien in het weefsel (Langevin, 2013).

Enkelvoetspalen

Start van nachtspalen wordt aanbevolen als er een dorsaalflexie afname is (minder of gelijk aan 5 graden dorsaalflexie bij gestrekt been). Indien de patiënt het gebruik gedurende de nacht niet verdraagt kan worden gekozen om de nachtspalen overdag te dragen gedurende zoveel mogelijk uren, zonder dat de patiënt daardoor minder beweegt. Voordat hier voor gekozen wordt, is het van belang aandacht te hebben voor draagcomfort. Ook kan worden overwogen de nachtspalen pas aan te trekken als de patiënt al in slaap gevallen is. Indien enkelvoetspalen in de nacht niet worden geaccepteerd kunnen deze overdag gedragen worden.

Dynamisch versus statische spalken

De internationale richtlijn geeft veel opties met betrekking tot het type spalk, maar er worden geen specifieke adviezen gegeven (Birnkranz, 2018). Bij voorkeur wordt met spalken voor het 6^e jaar gestart om de patiënt jong te laten wennen aan het dragen van spalken. Bij spalken kan gekozen worden voor statische (het gewricht wordt in een vaste stand geplaatst voor rek) of dynamische spalken met een scharnier (met veerscharnier of rekbanden), waardoor er een voortdurende rek is die niet afhankelijk is van de stand van het gewricht. De

voorkeur gaat uit naar dynamische spalken omdat deze zowel de m. soleus als de m. gastrocnemius kunnen rekken. Controleer bij de keuze van nachtspalk echter wat de voorkeursligging van patiënt is. Bij een buikslaper is het niet zinvol om te kiezen voor een dynamische spalk.

Handspalken

Er is weinig bekend over het effect van dragen van handspalken. Bij afname van de mobiliteit minder dan 20 graden dorsaalflexie van de pols gemeten met gestrekte vingers wordt het dragen van handspalken overwogen.

Overige interventies gericht op contractuurpreventie

Er zijn geen studies gevonden over gipsredressie en sta-voorzieningen die aan de selectiecriteria voldeden. De expertise van de werkgroep is dat gipsredressie ingezet kan worden bij goede lopers in de ambulante fase in de vorm van loopgips. Bij toepassing van redressie loopgips adviseren wij een maximale periode van 4 weken, waarbij wekelijks wissels plaatsvinden. In geval dat een patiënt onvoldoende kan blijven lopen met het gips dient de behandeling gestaakt te worden. Dit vanwege het optredend krachtverlies door immobiliteit. Bij patiënten aan het einde van de ambulante fase wordt deze behandeling niet aangeraden, omdat in deze fase veel compensatie strategieën worden toegepast die beperkt worden door statische gipsredressie van de enkel en derhalve het vermogen tot lopen kunnen hinderen of stoppen. Enige stijfheid in de enkel is beschreven in de literatuur als een mogelijk passief momentum voor het kunnen afzetten bij lopen (Gaudreault, 2009).

Sta-voorzieningen kunnen bijdragen aan het beperken van contracturen, waarbij de keus is tussen lange beenbeugels die gedurende de dag gedragen kunnen worden, waarbij er meerdere sta-momenten kunnen zijn, een rolstoel met sta-functie of een statafel waarin wordt gestaan voor een duur van op zijn minst 30 minuten in een frequentie van 3-4x/week. Staan geeft rek op de hamstrings, heupflexoren en kuitspieren en stimuleert opstrekken van de rug en werkt via deze wijze remmend op contractuurvorming van enkels, knieën en heupen. Er is in Nederland meer ervaring met het toepassen van statafels dan het toepassen van lange beenbeugels, beide voorzieningen kennen voor- en nadelen.

Er komt steeds meer aandacht voor de lighouding, met het idee dat deze effect zou kunnen hebben op de contractuurvorming. Echter hier is geen wetenschappelijke onderbouwing voor.

Bijwerkingen en nadelen

Ten aanzien van bijwerkingen zijn er voor de chirurgische interventies de bekende complicaties zoals pijn en wondinfecties. Bij verlenging van pezen is tevens een kans op krachtsverlies. Voor de spalken kunnen als bijwerkingen optreden pijn en drukplekken. Pijn kan duiden op niet goede fitting van de spalk of te sterke rek. Bij patiënten zonder loopfunctie zal eerder worden gekozen voor een operatie indien de voetstand een negatieve invloed heeft op het steunnemen van de benen, wat van groot belang is voor de zitbalans.

Nadeel van het rekprogramma is de dagelijkse tijdsinvestering, terwijl ook andere zaken al veel tijd van patiënt en omgeving vragen. Bespreek dit daarom nadrukkelijk met patiënt, ouders en verzorgers, zodat gezamenlijk een afgewogen beslissing wordt genomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Vanuit patiëntenperspectief is aangegeven dat de tijdsinvestering die alle zorg rondom de patiënt vraagt zowel

door de zorgverlener als door de patiënt als bezwaarlijk kan worden ervaren en er keuzes gemaakt moeten worden in het licht van kwaliteit van leven en sociale participatie (zie [verslag focusgroep](#)). Daarnaast geven zij aan dat de compliance in het dragen van spalken grotendeels afhankelijk is van het draagcomfort van de spalken. Extra aandacht bij het aanmeten en aanpassen is daarom een goede investering. Ook ervaren ouders dat het op jonge leeftijd starten met spalken zorgt voor een goede gewenning.

Kosten (middelenbeslag)

Een chirurgische interventie is duurder dan een conservatieve behandeling, gezien de operatie zelf, de opname in het ziekenhuis en de nabehandeling met gips. Het is niet ongebruikelijk dat nadien toch nog voor spalken wordt gekozen om de stand te stabiliseren. Spalken worden normaliter jaarlijks vervangen door groei van het kind, wat herhaalde kosten met zich meebrengt. Een dynamische spalk is in kosten hoger dan een statische spalk. Echter gezien de ervaren voordelen in draagcomfort, wordt dit niet als argument gezien om hier niet voor te kiezen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het tien keer per dag rekken, zoals beschreven in enkele literatuurreferenties is zelden haalbaar in de praktijk. Om toch voldoende rek te creëren zal het afwisselen in houding en een goede positionering overdag en in de nacht op zijn minst nagestreefd moeten worden om zoveel mogelijk pijnlijke en belemmerende contracturen te voorkomen. De aanvaardbaarheid hiervan zal per situatie verschillend zijn en afhangen van voorkeuren van de patiënt en de ervaringen die zij opdoen met de interventie die wordt voorgesteld en toegepast. Er zijn daarom op het gebied van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie geen algemene argumenten die bepalend zijn voor de besluitvorming.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het is op basis van de literatuur niet mogelijk om duidelijke conclusies te trekken. De aanbevelingen zijn daarom grotendeels op basis van de expert opinion en het patiëntenperspectief tot stand gekomen.

In de ambulante fase wordt rekken en dragen van nachtspalken voor de enkels aanbevolen. Bij voorkeur wordt hiermee voor het 6^e jaar gestart om de patiënt jong te laten wennen aan het dragen van spalken. Start van nachtspalken wordt aanbevolen als er een dorsaalflexie afname is (minder of gelijk aan 5 graden dorsaalflexie bij gestrekte been). De voorkeur gaat uit naar dynamische spalken omdat deze zowel de m. soleus als de m. gastrocnemius kunnen rekken. In de late ambulante en vroege non-ambulante fase kan ook gebruik worden gemaakt van een statafel, een rolstoel met sta-functie of lange beenbeugels. In de non-ambulante fase worden nachtspalken voor de enkels voortgezet en kunnen spalken worden opgestart voor de handen voor het rekken van de lange vingerflexoren.

In de non-ambulante fase worden nachtspalken voor de enkels voortgezet. Soms wordt qua stand een stabiele fase bereikt (bv. postoperatief) en kan bij een goede positionering op de voetenplank en het handhaven hiervan het dragen van spalken (enkelvoetorthese) worden gestaakt.

Tevens kunnen in de loop van de non-ambulante fase spalken worden opgestart voor de handen voor het rekken van de lange vingerflexoren. Vanuit ervaring wordt aanbevolen om te starten met handspalken als er contracturen van de lange vingerflexoren optreden bij 20 graden of minder pols extensie bij gestrekte vingers.

Onderbouwing

Achtergrond

Tijdens het beloop van de ziekte van Duchenne spierdystrofie (DMD) ontstaan parallel aan de toename van pansen toenemend contracturen op het niveau van verschillende gewrichten. Contracturen van de benen ontstaan als eerste ten gevolge van de eerder voorkomende aanwezigheid van pansen aan de benen. Contracturen van de armen en handen ontstaan later. Er is geen standaard in de wijze waarop contracturen voorkomen of geremd kunnen worden in progressie. Daarnaast is onbekend wat het effect van contractuurpreventie en behandeling is op het functioneren.

Conclusies

PICO 1: Vroegtijdige operatie versus rekken

Ze er laag GRADE	<p><i>Range of motion</i> Het is onduidelijk wat het effect is van vroegtijdige chirurgie vergeleken met rekken op de enkel range of motion bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Rose, 2010; (Manzur, 1992))</i></p>
Ze er laag GRADE	<p><i>Functionele vaardigheid</i> Het is onduidelijk wat het effect is van vroegtijdige chirurgie vergeleken met rekken op de functionele vaardigheid bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Rose, 2010; (Manzur, 1992))</i></p>
Ze er laag GRADE	<p><i>Adverse events</i> Het is onduidelijk wat het effect is van chirurgische interventie op adverse events, maar inherent aan type interventie ligt het voor de hand dat adverse events vaker voorkomen bij operaties.</p> <p><i>Bronnen: (Rose, 2010; (Manzur, 1992))</i></p>
- GRADE	<p><i>Kwaliteit van leven</i> Vanwege het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van chirurgische interventie vergeleken met rekken op kwaliteit van leven bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p>

PICO 2: Nachtspalen + rekken versus rekken

Zeer laag GRADE	<p><i>Range of motion</i></p> <p>Het is onduidelijk of nachtspalken in combinatie met rekken ten opzichte van alleen rekken effect heeft op de range of motion bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Hyde, 2000)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p><i>Functionele vaardigheid</i></p> <p>Het is onduidelijk of nachtspalken in combinatie met rekken ten opzichte van alleen rekken effect heeft op de functionele vaardigheid bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p> <p><i>Bronnen: (Hyde, 2000)</i></p>
- GRADE	<p><i>Kwaliteit van leven en adverse events</i></p> <p>Vanwege het ontbreken van studies is er geen conclusie mogelijk over het effect van nachtspalken versus rekken op kwaliteit van leven en adverse events bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.</p>

Samenvatting literatuur

Er werd één systematische review waarin 2 RCT's werden geïncorporeerd opgenomen in deze literatuursamenvatting. Eén RCT maakte de vergelijking tussen operatie en rekken en één RCT maakte de vergelijking tussen nachtspalken in combinatie met rekken versus rekken. Gezien de heterogeniteit in onderzochte interventies, is door de werkgroep ervoor gekozen om de literatuursamenvatting onder te verdelen naar type interventie.

De studies die in Tabel 1 zijn samengevat en buiten de beschouwing van de GRADE-beoordeling worden gelaten maken de vergelijking tussen:

- operatie versus geen operatie;
- operatie type 1 versus operatie type 2;
- nachtspalken versus rekken versus geen interventie;
- rekken versus niet rekken.

PICO 1: Vroegtijdige operatie versus rekken

Beschrijving studies

Rose, 2010 is een systematische review waarin de effectiviteit van interventies (waaronder: Rekken/ training/ mobilisatie en manipulatie/ elektrofysiologische middelen/ spalken/ orthopedisch schoeisel/ operatie/ medicatie/ alternatieve therapie) voor het verbeteren van de enkel *range of motion* (ROM) werd onderzocht bij patiënten met neuromusculaire ziekten. Er werd één RCT geïncorporeerd waarin PICO 1 bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) werd beantwoord (**Manzur, 1992**). In deze studie werd de vergelijking gemaakt tussen 1) het vroegtijdig chirurgisch verminderen van de contracturen door middel van de Rideau procedure (klieven waardoor verlenging optrad van de heup flexoren, iliotibiale banden en de achillespees) (N=10) en 2) routinematige behandeling bestaande uit rekken van de achillespees, iliotibiale banden en de heupflexoren

(N=10). De jongens hadden een gemiddelde leeftijd van 5,4 jaar in de interventiegroep en 5,8 jaar in de controlegroep. ROM van de enkel werd uitgedrukt als de beperking in range vanaf 20 graden dorsaalflexie (waarbij niet duidelijk wordt vermeld of het been gestrekt is 'Normal range of movement at the ankle is 20 gr dorsiflexion from the neutral position' en 'Iliotibial band contractures were measured with the patient in the supine position'). Functionele vaardigheden werden uitgedrukt als 1) de tijd om op te staan vanaf de vloer; 2) de tijd om 8,5m te lopen en 3) de tijd om 15,2m te lopen. Daarnaast werden adverse events gerapporteerd. Er werd een adequate risk of bias beoordeling verricht, waaruit bleek dat er risk op bias was gezien het gebrek aan blindering en het ontbreken van een adequate beschrijving van de randomisatie.

Resultaten

Range of motion (ROM)

Rose (2010) rapporteerde de resultaten van Manzur (1992). Het effect van een chirurgische interventie in vergelijking tot rekken op ROM was 12 maanden na interventie onderzocht. De groepen waren niet gelijk op baseline, de contractuur was groter in de operatiegroep dan in de rekgroep, maar er wordt in de analyse niet gecorrigeerd voor verschillen op baseline. De ROM in enkeldorsaal flexie nam toe (met 8,25°: van 5,0° plantairflexie naar 2,5° dorsaalflexie) bij de chirurgische interventie in vergelijking met de controlegroep (2,8° afname in ROM, van 2,5° dorsaalflexie naar 0,5° plantairflexie). Na 12 maanden was de ROM van de enkel dus 2,5° dorsaalflexie in de operatiegroep versus 0,5° plantairflexie in de controlegroep, wat leidde tot een gemiddeld verschil van 3,0° (95% BI van 1,55 tot 4,45, $p < 0,0001$) in het voordeel van de operatiegroep.

Functionele vaardigheden

Na 12 maanden was het gemiddelde verschil op de uitkomstmaat 'tijd om op te staan van de vloer' 1,40 seconde (95%BI 0,54 tot 2,26; $p = 0,0015$) in het voordeel van de controlegroep. De tijd om 8,5m te lopen was korter in de controlegroep dan in de operatiegroep (MD: 0,70 seconde (95% BI 0,35 tot 1,05; $p = 0,000091$) evenals voor 15,2m: MD: 3,40 (95% BI 0,94 tot 5,86; $p = 0,0068$) (Manzur, 1992).

Kwaliteit van leven

Rose (2010) rapporteerde deze uitkomstmaat niet.

Adverse events

Manzur (1992) rapporteerde dat er bij één van de 10 jongens na de operatieve behandeling zwelling optrad op de plek van de achillespees. In de controlegroep werden geen adverse events gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten '*range of motion*' en '*functionele vaardigheden*' is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias) en het geringe aantal patiënten (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten '*adverse events*' is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias) en het geringe aantal patiënten (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Er is geen GRADE-beoordeling voor de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' in verband met het ontbreken van studies.

PICO 2: Nachtspalen + rekken versus rekken

Beschrijving studies

Hyde, 2000 is een RCT waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen 1) nachtspalen in combinatie met rekken (N=15) en 2) rekken (N=12). Deze studie was niet geïncorporeerd in de systematische review van Rose (2010) omdat er geen ruwe data voor ROM in graden werden gegeven. In beide groepen werden de ouders/verzorgers van de patiënten oefeningen uitgelegd om 10 keer per dag passief de achillespees, de heup flexoren, de knie flexoren en de iliotibiale banden te rekken. De rekoefeningen werden uitgevoerd met behulp van een 'tubograaf'; een apparaat waarmee de hoek van rekken werd gemeten. In de nachtspalk groep werden de jongens aanvullend nachtspalen tot onder de knie (niet vermeld wat voor type spalk) aangemeten. Het effect van de behandeling werd gedurende 30 maanden tijdens 12 metingen gemeten, de eerste twee sessies met een maand ertussen, de overige sessies steeds met twee maanden ertussen. Bij het laatste meetmoment was er een uitval van 60% in de interventiegroep en 58% in de controlegroep, doordat patiënten achillespeesverlenging nodig hadden of een KAFO (knee ankle foot orthoses). De uitkomstmaten van de studie waren contractuur van de achillespees, de motor ability scale (0 tot 40), de tijd om 10 meter te lopen (in seconden) en de tijd om op te staan vanuit lig ('Gowers manoeuvre', in seconden). Contractuur van de achillespees werd gedefinieerd als de vermindering in ROM vanaf 20° dorsaalflexie.

Resultaten

Range of motion (ROM)

Na correctie voor % *medical research council* (MRC) was er 23% minder contractuurvorming in de nachtspalkgroep dan in de controlegroep ($p=0,003$) (Hyde, 2000).

Functionele vaardigheden

Er bleek geen verschil op de motor ability scale, in tijd om 10 meter te lopen en tijd om op te staan vanuit lig tussen de nachtspalkgroep en de controlegroep (Hyde, 2000).

Kwaliteit van leven

Hyde (2000) rapporteerde deze uitkomstmaat niet.

Adverse events

Hyde (2000) rapporteerde deze uitkomstmaat niet.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten '*range of motion*' en '*functionele vaardigheden*' is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (-1, risk of bias) en gezien het geringe aantal patiënten (-2, imprecisie). Vanwege het studiedesign is het startpunt GRADE 'hoog', de uiteindelijke bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Er is geen GRADE-beoordeling voor de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven en adverse events' in verband met het ontbreken van studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van contractuurpreventie en -behandel interventies op de range of motion (ROM) van gewrichten functionele vaardigheden en kwaliteit van leven?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: contractuurpreventie en/of -behandeling;

C: reguliere zorg;

O: ROM, functionele vaardigheden en kwaliteit van leven, adverse event.

Controleconditie

De werkgroep definieerde de reguliere zorg zoals dat gespecificeerd was in het artikel.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ROM (waaronder enkel, knie, heup, elleboog, pols en vingers) en functionele vaardigheden voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en kwaliteit van leven en adverse events een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Er is gekozen om nekmobiliteit en scoliose buiten deze module te laten omdat zowel de wervelkolom als scoliose bij de module over scoliose wordt geadresseerd.

De werkgroep definieerde a priori de Motor Function Measure, de Performance of the Upper Limb (PUL), de North Star Ambulatory Assessment (NSAA), de Arm Elevation Assessment (AREA) en gestandaardiseerde getimede testen (de tijd om op te staan van de vloer, 10 meter ren/loop, 4 traptreden oplopen) als geschikte meetmethoden voor de uitkomstmaat functionele vaardigheden. Met betrekking tot de uitkomstmaat kwaliteit van leven definieerde de werkgroep gestandaardiseerde en gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijsten als geschikte meetinstrumenten.

Grenzen klinisch relevante verschillen

De werkgroep definieerde de verandering van 5 graden, mits de uiteindelijk bereikte gemiddelde waarde van de groep binnen de normale range van de American Academy of Orthopedic Surgeons valt, als klinisch (patiënt) relevant verschil voor ROM.

Voor de getimede testen werd een klinisch relevant verschil gedefinieerd van 3,6 seconden (31,3%) voor het opstaan van de grond, 1,4 seconden (18,9%) voor het lopen/rennen van 10 meter en 2,2 seconden (31,9%) voor het beklimmen van 4 traptreden en 31,7 m (8-9%) voor 6 minuten wandeltest (Mayhew, 2013; McDonald, 2013).

Voor kwaliteit van leven werd stabilisatie of verbetering van 10 % als klinisch relevant gedefinieerd.

De werkgroep heeft adverse events niet a priori gedefinieerd, maar hanteerde de door de studie gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 23 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's) en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 134 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in ten minste twee databases, risk of bias beoordeling aanwezig en de resultaten van individuele studies voldoende gepresenteerd) of RCT waarin een vergelijking is gemaakt tussen contractuurpreventie of -behandeling en reguliere zorg bij > 20 (10 per arm) patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd.

Voor de literatuursamenvatting en GRADE-beoordeling gaan we uit van RCT's, en hebben we gekozen om de observationele studies niet mee te nemen. RCT's beginnen standaard op een hoge bewijskracht, observationele studies op een lage bewijskracht. Gezien dit onderscheid leidt de toevoeging van observationele studies binnen de GRADE-methodiek zelden tot een hogere bewijskracht. Observationele studies die mogelijk wel inzicht geven voor de interventies waar geen RCT's voor werden gevonden, zijn in tabel 1 beschreven (zie bijlagen).

Resultaten

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... & Street, N. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17(3), 251-267.

Choi, Y. A., Chun, S. M., Kim, Y., & Shin, H. I. (2018). Lower extremity joint contracture according to ambulatory status in children with Duchenne muscular dystrophy. *BMC musculoskeletal disorders*, 19(1), 1-6.

Forst, J., & Forst, R. (1999). Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 9(3), 176-181.

Forst, R., & Forst, J. (1995). Importance of lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 114(2), 106-111.

- Gaudreault, N., Gravel, D., & Nadeau, S. (2009). Evaluation of plantar flexion contracture contribution during the gait of children with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 19(3), e180-e186.
- Hyde, S. A., Fløytrup, I., Glent, S., Kroksmark, A. K., Salling, B., Steffensen, B. F., ... & Erlandsen, M. (2000). A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 10(4-5), 257-263.
- Langevin, H. M., Nedergaard, M., & Howe, A. K. (2013). Cellular control of connective tissue matrix tension. *Journal of cellular biochemistry*, 114(8), 1714-1719.
- Leitch, K. K., Raza, N., Biggar, D., Stephen, D., Wright, J. G., & Alman, B. (2005). Should foot surgery be performed for children with Duchenne muscular dystrophy?. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 25(1), 95-97.
- Manzur, A. Y., Hyde, S. A., Rodillo, E., Heckmatt, J. Z., Bentley, G., & Dubowitz, V. (1992). A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 2(5-6), 379-387.
- Mayhew, A. G., Cano, S. J., Scott, E., Eagle, M., Bushby, K., Manzur, A., ... & North Star Clinical Network for Neuromuscular Disease. (2013). Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(11), 1046-1052.
- McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J., Eagle, M., Gappmaier, E., ... & Elfring, G. (2013). The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle & nerve*, 48(3), 357-368.
- Rideau, Y., Duport, G., Delaubier, A., Guillou, C., Renardel-Irani, A., & Bach, J. R. (1995, March). Early treatment to preserve quality of locomotion for children with Duchenne muscular dystrophy. In *Seminars in neurology* (Vol. 15, No. 01, pp. 9-17). © 1995 by Thieme Medical Publishers, Inc..
- Rose, K. J., Burns, J., Wheeler, D. M., & North, K. N. (2010). Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (2).
- Scher, D. M., & Mubarak, S. J. (2002). Surgical prevention of foot deformity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 22(3), 384-391.
- Scott, O. M., Hyde, S. A., Goddard, C., & Dubowitz, V. (1981). Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy*, 67(6), 177-180.
- Thomas, E., Bianco, A., Paoli, A., & Palma, A. (2018). The relation between stretching typology and stretching duration: the effects on range of motion. *International journal of sports medicine*, 39(04), 243-254.
- Vignos Jr, P. J., Wagner, M. B., Karlinchak, B., & Katirji, B. (1996). Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *JBJS*, 78(12), 1844-52.
- Weichbrodt, J., Eriksson, B. M., & Kroksmark, A. K. (2018). Evaluation of hand orthoses in Duchenne muscular dystrophy. *Disability and rehabilitation*, 40(23), 2824-2832.

Scoliose bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van scoliose bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Pas bij niet-ambulante patiënten met Duchenne spierdystrofie de zitvoorziening aan zodra de zitbalans minder wordt, of wanneer er sprake is van zitpijn, decubitus of contracturen.

Overweeg hierbij gebruik te maken van de stapsgewijze evaluatie zoals beschreven door de zit-/ligwerkgroep NMA van Spierziekten Nederland (2017).

Toepassen van een brace wordt niet aangeraden.

Aanbeveling-2

Overweeg een posterieure spinale operatie bij patiënten met Duchenne spierdystrofie die corticosteroïden gebruiken indien:

- zij niet-ambulant zijn; en
- er sprake is van een Cobbse hoek $> 30^\circ$ en een beeld van progressie.

Zie ook module 'Corticosteroïden' voor advies over stressschema bij ziekenhuisopname.

Overweeg en posterieure spinale operatie bij patiënten met Duchenne spierdystrofie die geen corticosteroïden gebruiken indien:

- zij niet-ambulant zijn; en
- er sprake is van een Cobbse hoek $> 20^\circ$.

Neem de volgende punten mee in de overweging om patiënten met Duchenne spierdystrofie en een scoliose te opereren:

- Longfunctie;
- Hartfunctie;
- Mate van obesitas;
- Sociaal emotionele belastbaarheid.

Overweeg om een posterieure fixatie tot aan het bekken bij patiënten met een bekkentilt van meer dan 15° of een apex onder L1.

Bespreek met de patiënt met DMD en zijn ouders/verzorgers de voor- en nadelen van een operatieve ingreep, en maak gezamenlijk een afgewogen beslissing.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Conservatieve behandeling

Bij een scoliose zit de patiënt vaker niet in balans, dat wil zeggen dat de lijn vanaf het hoofd naar het bekken niet in het midden van het bekken uitkomt. Meestal is er ook sprake van een bekkenscheefstand in zit. Uit de literatuur is niet op te maken wat de beste conservatieve behandeling is voor de preventie van en behandeling van een milde scoliose bij patiënt met Duchenne spierdystrofie (DMD). Hier ligt een duidelijke kennislacune. Onderstaande adviezen zijn daarom grotendeels op basis van expert opinion te stand gekomen.

Ter preventie of remming van scoliose vorming is verticalisatie een optie. Dit kan door te staan in lange beenbeugels, in een statafel of in een rolstoel met sta-functie. Staan heeft een opstrekend effect op de rug en is tevens remmend voor contractuurvorming rondom heupen, knieën en enkels. Met name asymmetrische contractuurvorming in zit kan scoliose vorming bevorderen.

Indien de patiënt niet-ambulant is en er sprake is van een scoliose, wordt meestal voor aanpassingen van de rolstoel gekozen, waarbij er gestreefd wordt naar herstel van de balans. Het is van belang een systematische analyse van problemen te verrichten en interventies daarop te baseren. Dit kan met de analyse van de zit-/ligwerkgroep NMA van Spierziekten Nederland (2017). Voorbeelden van aanpassingen zijn:

- Aanpassing van het zitkussen, bijvoorbeeld ophoging onder de laagste kant van het bekken om zo een rechtere stand van het bekken af te dwingen.
- Ondersteuning met bekkensteunen links en rechts om het bekken te stabiliseren en naar opzijschuiven van het bekken te voorkomen.
- Laterale ondersteuning van de romp middels pelotten of komvorm van de rugleuning. Door juiste positie van de ondersteuning kan de mate van scoliose tijdens zitten verminderd worden.
- Kniesteunen lateraal van de bovenbenen/knieën om abductie van de benen te voorkomen/beperken (toenemende abductie in de heupen vergroot het risico op "onderuit" glijden op het zitkussen en hierdoor op minder stabiliteit tijdens het zitten. Tevens wordt bij toenemende abductie in de heupen het risico vergroot tot varus-stand van de enkels waardoor slechter afsteunen van de voeten op de voetplaat mogelijk is.

Indien er sprake is van een scoliose wordt meestal ook gekozen voor het aanmeten van een zitorthese, liefst bestaande uit twee delen waardoor de gebruiker de zithoek kan verstellen. Het voordeel van een zitorthese is dat de noodzakelijke ondersteuning over een groot draagvlak verspreid wordt. Tevens kan een zitorthese aangepast worden aan de individuele lichaamsvorm, dat is zeker belangrijk wanneer er ook sprake is van vervormingen zoals een gibbus naast de scoliose.

Behandeling van een scoliose met een brace bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) is controversieel. Er is geen bewijs dat het dragen van een brace de progressie van en een scoliose remt of stopt. Daarentegen

kan het dragen van een brace als ongemakkelijk worden ervaren, omdat het actief ontwijken van een brace niet mogelijk is bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Daarnaast kan het dragen van een brace de ademhaling bemoeilijken. Derhalve wordt een behandeling van een scoliose met een brace niet aanbevolen.

Operatieve versus conservatieve behandeling

Er zijn geen systematische reviews of RCT's gevonden die een vergelijking hebben gemaakt tussen een operatie van een scoliose en een conservatieve behandeling bij patiënten met DMD. Er zijn ook geen observationele studies gevonden die de onderzoeksvragen voor de cruciale uitkomstmaat 'Kwaliteit van leven' hebben onderzocht. Er ligt hier duidelijk een kennislacune. Wel zijn er een aantal observationele studies gevonden die naar de (progressie van) de scoliosehoek (Cobbse hoek; cruciale uitkomstmaat) hebben gekeken. De bewijskracht was echter zeer laag: hoewel deze studies vergelijkend van aard waren of in ieder geval het verloop van twee groepen beschreven, was er veelal sprake van een hoog risico op indicatiebias. De patiënten met de ernstigste scoliose werden geopereerd of kregen een uitgebreidere operatie. Echter, ondanks deze lage bewijskracht komt wel het beeld naar voren dat er een positief effect is van een operatie op de Cobbse hoek bij patiënten met DMD met een scoliose. Dit sluit aan bij de ervaring van de werkgroep en is gezien de ingreep ook wel te verwachten.

Het effect van een operatieve behandeling versus een conservatieve behandeling op de belangrijke uitkomstmaten 'adverse events/re-operaties', 'zitbalans', 'pijn' en de 'bekkentilt' blijft onduidelijk.

Wat meegenomen moet worden in de overweging is de operatietechniek. De beschreven literatuur bevat veel oude studies waarin verouderde operatietechnieken (Luque en Galveston) worden beschreven. Deze techniek wordt in Nederland niet meer toegepast, maar er wordt gebruik gemaakt van pedikelschroeven, zeker op lumbaal niveau. Dit heeft invloed op de mate van correctie en behoud van correctie. De chirurgische technieken ontwikkelen zich verder. Bijvoorbeeld een minimale invasieve techniek met een fixatie naar het bekken middels ilio-sacrale schroeven en het tunnelen van staven onder de huid (Miladi, 2018).

Nadelen van een operatie hebben met name betrekking op peri- en postoperatieve complicaties, en deze nadelen dienen expliciet besproken te worden met de patiënten. Naast de gewone risico's, zijn er ook DMD specifieke operatierisico's, zoals: verhoogde bloedingsneiging, verhoogde kans op respiratoire insufficiëntie direct post-operatief (die meestal wel herstelt), verhoogde kans op stress ulcera (mede door corticosteroïdgebruik. Bekende maar weinig voorkomende postoperatieve complicaties van een dorsale spondylodese zijn infectie, rhabdomyolyse en hyperkaliemie, cardiopulmonale complicaties en voedingsproblemen. Het belang van goede pre-operatieve pulmonale en cardiale consultatie is evident, hiervoor verwijzen we graag naar de internationale richtlijn (Birnkranz, 2018).

De timing van een eventuele operatie met betrekking tot de Cobbse hoek is niet onderzocht. Echter, in de praktijk zien we dat patiënten voor de puberteit met een scoliose van 20 tot 30° een zeer grote kans op progressie van de scoliose hebben (bij voorkeur zittend bepaald vanwege longitudinale follow-up). Bij het gebruik van corticosteroïden is de kans op het ontwikkelen van een scoliose kleiner. Bij ontwikkeling van een scoliose bij het gebruik van corticosteroïden is de kans op progressie ook minder goed te voorspellen. Naast de

kans op progressie van de Cobbse hoek, hangt de timing van een eventuele operatie ook af van andere factoren, zoals de longfunctie, hartfunctie, mate van obesitas, sociaal emotionele situatie van patiënt en ouders/verzorgers.

Operatieve fixatie tot aan het bekken versus fixatie tot lumbaal

Wanneer gekozen wordt voor een operatie, is het de vraag hoe uitgebreid de posterieure fixatie moet zijn, en specifiek of een operatieve fixatie tot aan het bekken geïndiceerd is. De beschreven literatuur is helaas te heterogeen met betrekking tot de indicatiestelling en gebruikte operatietechniek, waardoor geen eenduidig advies is te geven. Echter, in zijn algemeenheid wordt een operatieve fixatie tot aan het bekken als technisch meer uitdagend gezien. Ook geeft deze fixatie potentieel meer complicaties dan een operatieve fixatie tot lumbaal. Een bekkenscheefstand van meer dan 15° wordt beschouwd als invaliderend met kans op problemen met de zitbalans. Bij een dergelijke ernstige bekkentilt is een operatie tot het bekken wel geïndiceerd. Bij een scoliose met de apex onder het L1 niveau zou ook een fixatie tot het bekken moeten worden overwogen. Overigens maken nieuwe technieken, zoals hierboven beschreven, het mogelijk om gemakkelijker een fixatie naar het bekken uit te voeren.

Consequenties van een operatie

Direct na operatie is klinische begeleiding van ergotherapie en fysiotherapie nodig, met aandacht voor:

- De houding in bed (voorkomen contracturen en decubitus).
- Verticalisatie, bij voorkeur op dag 1 na de operatie.
- Transfer, zo nodig met tillift en indien gewenst met gebruik van een tilplank (een op maat gemaakte harde ondersteuning voor de rug, te gebruiken in de tilmat bij de transfer gedurende de eerste 6 weken na operatie).
- Zithouding in de rolstoel (zo nodig tijdelijke aanpassingen realiseren, zie ook onderstaande alinea).
- Handfunctie (zo snel mogelijk dagelijkse activiteiten laten uitvoeren, (eigen) spelcomputer gebruiken).
- Thuisituatie (verzorging, extra hulp nodig, voorzieningen).
- Longfunctie (airstacken, ophoesten; betrek het Centrum voor Thuisbeademing zo nodig bij een geplande operatie en de nabehandeling)

Operatieve fixatie van de wervelkolom, met als gevolg minder bewegingsmogelijkheden en andere stand van de wervelkolom, heeft een aantal praktische consequenties voor dagelijkse activiteiten. Voorbeelden:

- Het eten en drinken kan moeilijker worden omdat de patiënt niet meer kan buigen in zijn rug naar zijn handen/eten toe. Samen met een ergotherapeut of fysiotherapeut kan individueel bekeken worden welke oplossingen hiervoor zijn.
- Het niet meer goed kunnen hanteren van het urinaal zelf, doordat voorover buigen door visuele controle belemmerd wordt.
- De aanwezige rolstoel is niet passend meer omdat de stand van het bekken (mogelijk) en de vorm van de rug gewijzigd is. Belangrijk om ruim voor de operatie dit te bespreken met patiënt/ ouders en contact op te nemen met de rolstoelleverancier/ orthesemaker om de aanpassingen te bespreken. Vaak kan tijdelijk een vervangende rolstoel met standaard zitting en rugleuning ingezet worden. Zo snel mogelijk na de operatie moet de eigen rolstoel aangepast worden, zo nodig met een zitorthese.

- De aangepaste auto/bus kan mogelijk niet voldoende hoog meer zijn (alleen bij de ingang of in de gehele ruimte) omdat door de scoliose-operatie de patiënt langer wordt in de romp.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De belangrijkste doelen van de patiënt zijn het verbeteren van de zitbalans, het verminderen van de pijn die kan voorkomen bij een progressieve scoliose en het verminderen van verlies van energie omdat de patiënt uit-balans zit. In een enkel geval wordt een behandeling ingezet als de longen gecompromitteerd zijn. Een behandeling heeft ook invloed op de sociale emotionele situatie en belastbaarheid van de patiënt en ouders/verzorgers. Vaak zijn patiënten met een scoliose zich bewust dat er mogelijk een keer een operatie zal volgen. Over het algemeen hebben zij ook geen bezwaar tegen de operatie als deze wordt voorgesteld.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen gegevens bekend over de kosteneffectiviteit van de behandelingen. De werkgroep verwacht niet dat er een verschil in kosten zal zijn tussen de conservatieve en operatieve behandeling. Bij de conservatieve behandeling zullen er meer stoelaanpassingen worden gedaan, terwijl bij een operatieve behandeling de directe kosten hoger zullen zijn (operatie), maar er in sommige gevallen nadien minder stoelaanpassingen hoeven te worden gedaan. De kosten spelen daarom geen rol in de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Gezien het lage aantal operaties dat per jaar wordt uitgevoerd is enige centralisatie aan te bevelen. De werkgroep acht het belangrijk dat de operatie bij voorkeur in een centrum bekend met DMD problematiek op het gebied van beademing en anesthesie (de mogelijke complicaties) wordt gedaan. Er zijn geen problemen op het gebied van de haalbaarheid en er zijn verder geen argumenten die van invloed zijn op de besluitvorming.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aanbeveling-1

Er zijn geen duidelijke aanwijzingen uit de literatuur welke interventie (conservatief of operatief) de voorkeur heeft om de progressie van de scoliosehoek te beperken. Bij snel progressieve scoliosevorming wordt vrijwel altijd gekozen voor operatieve ingreep. Het is zinvol om te streven, zowel conservatief als operatief, naar een gebalanceerde zithouding en optimaal gebruik van de armfunctie.

Aanbeveling-2

De kans op het ontwikkelen van een progressieve scoliose bij Duchenne spierdystrofie (DMD) is zeer groot. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van corticosteroiden de kans verlaagt op het ontwikkelen van een scoliose. Daarnaast is de kans op progressie van de Cobbse hoek van een reeds aanwezige scoliose ook kleiner. Het is belangrijk voor de beslissing om over te gaan naar een scolioseoperatie al dan niet het gebruik van corticosteroiden mee te laten wegen.

Voor een operatieve scolioserectie bij patiënten met DMD is in de onderzochte literatuur een zeer lage bewijskracht te vinden. Desondanks is de werkgroep van mening dat een operatieve scolioserectie een positief effect heeft op de scoliose hoek en behoudt van de correctie en daardoor op de zitbalans en kwaliteit van leven. Dit is ook in lijn met een internationale richtlijn (Birnkranz, 2018).

De werkgroep erkent dat bij de keuze om tot een operatieve correctie van de scoliose te komen, het belangrijk is om naast de grootte van de Cobbse hoek, de mate van progressie en het al dan niet gebruiken van corticosteroïden, het belangrijk is om ook de longfunctie, hartfunctie, mate van obesitas, sociaal emotionele situatie en belastbaarheid van de patiënt mee te laten wegen. Deze hebben invloed op de uitkomst van een eventuele operatie.

Een belangrijk doel van een operatie is het verkrijgen van een goede zitbalans, derhalve lijkt het logisch om bij een bekkentilt van meer dan 15° of bij een apex van een thoracolumbale of lumbale bocht lager van L1 de dorsale operatie uit te breiden naar het bekken. Het doel is om de zitbalans te herstellen met een zo horizontaal mogelijk bekken. Een dergelijke operatie is technisch uitdagender, maar een revisie is vaak nog moeilijker met hoge kans op complicaties. Indien er geen forse bekkentilt aanwezig is, lijkt fixatie tot L5 veilig.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) hebben door een verzwakking van de rompspieren een verhoogde kans op het ontwikkelen van een neuromusculaire scoliose. Een scoliose ontwikkelt zich zelden in de ambulante fase. In de niet-ambulante fase is de kans op een scoliose zeer hoog met percentages tot 90%. Echter door het gebruik van corticosteroïden is de kans op het ontwikkelen van een scoliose gedaald naar 17-31% (King, 2007; Alman, 2004) en als gevolg daarvan ook de kans op een operatie (Koeks, 2017). Hierdoor is er mogelijk meer ruimte voor conservatieve maatregelen, zoals stoelaanpassing of andere conservatieve behandelingen. De kans op een scoliose is echter nog altijd verhoogd en vereist een systematische follow-up middels inspectie en aanvullend onderzoek.

Bij een uiteindelijke operatie is het doel om een goede zitbalans te bereiken, minder pijnklachten voor de patiënten en verdere progressie van de scoliose te voorkomen. Hierbij rijst de vraag of een posterieure fixatie al dan niet naar het bekken moet worden toegevoegd om deze doelen te bereiken.

Conclusies

PICO 1 - Conservatieve behandeling

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of een conservatieve behandeling vergeleken met een andere of geen conservatieve behandeling effect heeft op de (progressie in) scoliosehoek bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose.</p> <p><i>Bronnen: (Galasko, 1995; Colbert, 1987)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van een conservatieve behandeling ten opzichte van een andere of geen conservatieve behandeling op zitbalans, kwaliteit van leven, pijn, adverse events en bekkentilt bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose. Er zijn geen studies gevonden waarin deze uitkomstmaten zijn onderzocht.</p>

PICO 2 - Operatieve versus conservatieve behandeling

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Gezien de beperkte methodologische kwaliteit en het geringe aantal patiënten is de bewijskracht voor de uitkomstmaat (progressie in) scoliosehoek zeer laag, wat betekent dat het effect van een operatieve behandeling ten opzichte van een conservatieve behandeling onduidelijk is.</p> <p><i>Bronnen: (Suk, 2014; Kennedy, 1995; Galasko, 1992)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of een operatieve behandeling vergeleken met een conservatieve behandeling effect heeft op de zitbalans en bekkentilt bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose.</p> <p><i>Bronnen: (Suk, 2014)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van een operatieve behandeling ten opzichte van een conservatieve behandeling op kwaliteit van leven, pijn en adverse events bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose. Er zijn geen studies gevonden waarin deze uitkomstmaten zijn onderzocht (kwaliteit van leven, pijn) of de uitkomstmaat is onvolledig beschreven (adverse events).</p>

PICO 3 - Operatieve fixatie tot aan het bekken versus fixatie tot lumbaal

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of een operatieve behandeling tot het bekken ten opzichte van een operatieve behandeling tot lumbaal effect heeft op de (progressie in) scoliosehoek en bekkentilt bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose.</p> <p><i>Bronnen: (Debnath, 2011; Sengupta, 2002; Alman, 1999; Brook, 1996; Mubarak, 1993)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van een operatieve behandeling tot het bekken ten opzichte van een operatieve behandeling tot lumbaal op kwaliteit van leven, pijn, zitbalans en adverse events/re-operatie bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose. Er zijn geen studies gevonden waarin deze uitkomstmaten zijn onderzocht, of het aantal events dat deze uitkomstmaat voorkwam in de studies was beperkt.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

PICO 1: Conservatieve behandeling

Galasko (1995) voerde een prospectieve cohort studie uit onder kinderen met Duchenne spierdystrofie (DMD) met scoliose. In totaal accepteerden 93 patiënten het staande regime met knie-enkel-voet orthesen (conservatieve methode om tot meer opstrekking in de rug te komen) en 43 patiënten accepteerden dit niet. De

groepen waren vergelijkbaar met betrekking tot leeftijd, Cobbse hoek, longfunctie en ernst van de DMD. Helaas is er weinig aanvullende informatie over de studie beschikbaar in het artikel. (Studie ook mogelijk voor PICO1, maar overlap met Galasko, 1992).

Colbert (1987) voerde een prospectieve cohort studie uit bij kinderen met DMD. In totaal werden er 7 patiënten geïncludeerd in de interventiegroep en 15 in de controlegroep. De patiënten met een Cobbse hoek tussen de 5° en 15° werd een hyperextensie brace aangeboden. De interventiegroep bestond uit patiënten die 7 uur per dag, zes dagen van de week de brace droegen. De controlegroep bestond uit patiënten die weigerden de brace te dragen of binnen 3 maanden stopten met het dragen van de brace. De gemiddelde leeftijd in de interventie en controlegroep was 12,5 jaar en 12,9 jaar, respectievelijk.

PICO 2: Operatieve versus conservatieve behandeling

Suk (2014) voerde een prospectieve cohort studie uit en vergeleek chirurgisch en niet-chirurgisch behandelde patiënten met bewezen DMD die een scoliose hebben. Alle patiënten waren rolstoel gebonden en hadden een operatie-indicatie en werden dusdanig geconsulteerd. Veertig patiënten kozen voor de operatie en werden geïncludeerd in de interventiegroep (chirurgische behandeling) en 26 in de controlegroep (conservatieve behandeling). De interventie bestond uit een dorsale spondylodese van de thoracale wervels tot de onderste lumbale wervels of het bekken met spinale instrumentatie. De conservatieve behandeling is niet beschreven. De gemiddelde leeftijd in de interventie en controlegroep was 14,9 jaar (SD= 4,2) en 14,8 jaar (SD= 3,6), respectievelijk. De gemiddelde follow-up in de interventie en controle groep was 46,4 maanden (SD= 18,7) en 47,1 maanden (SD= 23,7) respectievelijk.

Kennedy (1995) voerde een retrospectieve cohort studie uit waarin de gegevens van kinderen met DMD die wel of geen scolioscorrectie ondergingen werden onderzocht. Er werden in totaal 17 jongens geïncludeerd in de interventiegroep en 21 jongens in de controlegroep. De interventie bestond bij de eerste 10 patiënten alleen uit de Luque techniek, bij de overige 7 werd ook de Galveston techniek van bekkenfixatie en dwarsvergrendeling toegepast. De controle bestond uit het uitblijven van een chirurgische interventie en meer dan een jaar pulmonaire follow-up. Beide groepen hadden een gemiddelde leeftijd van 14,9 jaar.

Galasko (1992) voerde een cohort studie uit bij kinderen met DMD en scoliose met een operatie-indicatie in verband met een Cobbse hoek van > 20 graden. In totaal accepteerden 32 patiënten en weigerden 23 patiënten een chirurgische stabilisatie van de wervelkolom. De interventie bestond uit een aangepaste Luque techniek facetgewrichtsfusie op elk niveau. De gemiddelde leeftijd van de interventie en controlegroep was 14 jaar en 13,6 jaar, respectievelijk.

PICO 3: Operatieve fixatie tot aan het bekken versus fixatie tot lumbaal

Sengupta (2002) voerde een retrospectieve cohort studie uit en vergeleek twee verschillende chirurgische stabilisatiemethoden bij patiënten met DMD en een scoliose. Hiervoor werden 31 patiënten geïncludeerd in de Oswestry groep (interventie) en 19 patiënten in de Nottingham groep (controle). De interventiebehandeling bestond uit fixatie van het bekken met behulp van standaard Luque instrumentatietechniek en de controlebehandeling bestond uit fixatie tot aan L5, met behulp van Luque-staven bevestigd met sublaminare draden in de thoracale wervelkolom en pedikelschroeven in de onderste drie tot vijf lumbale wervels. De

controlebehandeling werd ten opzichte van de interventiebehandeling uitgevoerd bij patiënten die zich in een vroegere fase van de ziekte bevonden. De gemiddelde leeftijd in de interventie- en controlegroep was 14,2 jaar (SD= 1,6) en 11,7 jaar (SD=1,9), respectievelijk.

Brook (1996) voerde een retrospectieve cohort studie uit waarin twee verschillende chirurgische stabilisatiemethoden met elkaar werden vergeleken. Bij de eerste 10 patiënten werd de Luque L-rod techniek toegepast, bij de volgende 7 patiënten de Galveston techniek voor de fixatie van het bekken. De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 14,9 jaar (range= 10,8 tot 18,3). De gemiddelde follow-up duur was 2,6 jaar.

Mubarak (1993) vergeleek in een prospectieve cohort studie twee verschillende chirurgische stabilisatiemethoden bij rolstoelgebonden patiënten met DMD en een scoliose met een Cobbse hoek > 20°. Hiervoor werden patiënten alternerend toegewezen aan de interventiegroep (n=12) en de controlegroep (n=10). De interventie behandeling bestond uit fixatie van het bekken met behulp van Luque's techniek (drie patiënten) en de standaard Galveston techniek (negen patiënten). De controle behandeling bestond uit fixatie tot aan L5 met behulp van een Luque techniek. De gemiddelde leeftijd van de interventie en controlegroep is 12 jaar en 10 maanden (range= 11 jaar en 4 maanden tot 14 jaar en 8 maanden) en 13 jaar en 4 maanden (range= 10 jaar en 6 maanden tot 16 jaar en 3 maanden), respectievelijk.

Debnath (2011) voerde een retrospectieve *matched* cohort studie uit en vergeleek gecombineerde Luque staaf- van bekken met een L-staaf, lumbale pedikel schroeven en sublaminare bedrading (thoracale) (interventie) met volledig pedikelschroeven tot L5 (controle) bij patiënten met DMD en scoliose. Er werden 22 patiënten geïncludeerd in de bekkengroep en 18 patiënten geïncludeerd in de lumbale groep. De gemiddelde leeftijd van de interventie en controlegroep ten tijde van de operatie was 12,5 jaar (range= 9-16) en 11,8 jaar (range= 9 tot 15), respectievelijk.

Alman (1999) vergeleek in een retrospectieve cohort studie de fixatie tot aan L5, als de bekkenscheefstand kleiner was dan 10° en een Cobbse hoek kleiner dan 40° (controle) met fixatie tot aan het bekken, bij een Cobbse hoek van meer dan 10° of een bekkenscheefstand van meer dan 10° (interventie) bij patiënten met DMD. Er werden 38 patiënten geïncludeerd in de groep met de fixatie tot aan L5, en 10 patiënten in de groep met de fixatie tot aan het bekken. Operatie vond plaats middels een Luque techniek tot L5 of een Galveston technique tot het bekken. De gemiddelde leeftijd van de interventie en controlegroep ten tijde van de operatie was 12,8 jaar (SD= 2,5) en 13,1 jaar (SD=2,8), respectievelijk. De gemiddelde follow-up was 4 jaar.

Resultaten

De resultaten van de geïncludeerde studies zijn per PICO weergegeven in tabel 1.

Artikel	(progressie in) Scoliosehoek	Zitbalans	Adverse event/re-operaties	Bekkentilt
PICO 1 Conservatieve behandeling versus geen behandeling				

Galasko (1995)	Mate van progressie, per jaar I (staand): $3^\circ \pm 0,40^\circ$ C (zittend): $7^\circ \pm 0,45^\circ$ P < 0,001	NR	NR	NR
Colbert (1987)	Mate van progressie per jaar I (brace): $8,8^\circ \pm 6,8^\circ$ C (geen brace): $11,2^\circ \pm 11,1^\circ$	NR	NR	NR
PICO 2 Operatieve versus conservatieve behandeling				
Suk (2014)	I: Van $65,5^\circ \pm 18,7^\circ$ bij eerste meting naar $36,2^\circ \pm 16,1^\circ$ bij laatste meting. C: Van $56,9^\circ \pm 14,6^\circ$ bij eerste meting naar $106,1^\circ \pm 122,3^\circ$ bij laatste meting. Vergelijking van de follow-up resultaten P = 0,007	Follow-up score op item 26 van de MDSQ#: I: $2,4 \pm 0,8$ C: $1,5 \pm 0,9$ Vergelijking van de follow-up resultaten, p<0,001	"...there were twenty pulmonary complications and one deep wound infection."	I: Van $20,7^\circ \pm 11,7^\circ$ bij eerste meting naar $11,4^\circ \pm 8,7^\circ$ bij laatste meting. C: Van $18,4^\circ \pm 10,5^\circ$ bij eerste meting naar $29,0^\circ \pm 15,5^\circ$ bij laatste meting. Vergelijking van de follow-up resultaten P < 0,001
Kennedy (1995)	I: van $57^\circ \pm 16,4^\circ$ preoperatief naar $22^\circ \pm 9,1^\circ$ postoperatief en naar $24^\circ \pm 6,7^\circ$ gemiddeld 2,4 jaar later. C: Van $45,4^\circ \pm 29,0^\circ$ naar $47,9^\circ \pm 32,5^\circ$ na gemiddeld 2,7 jaar later. De variatie in scoliosehoek in deze groep was zeer groot.	NR	NR	NR

Galasko (1992)	I: Van gemiddeld 47° naar 30° postoperatief en naar 34° 3 jaar na operatie. C: Van gemiddeld 37° naar 93° 3 jaar na operatie.	NR	Adverse events operatie: Noodzaak tijdelijke tracheostomie n=1, postoperatieve bronchoscopie n=1, milde pneumonie n=1, 2:1 atrioventriculaire blok n=1, wondinfectie n=1.	NR
PICO 3 Operatieve fixatie tot aan het bekken versus fixatie tot lumbaal				
Sengupta (2002)	I: van 48,4° ± 19,6° pre-operatief tot 16,7° postoperatief en 22,0° ± 18,3° bij follow-up, gemiddeld na 4,6 jaar C: van 19,8° ± 15,3 tot 3,2° postoperatief en 5,2° ± 7,4° bij follow-up, gemiddeld na 3,5 jaar	NR	I: Infectie, waardoor implantaten verwijderd moesten worden en re-instrumentatie (n=1), 'mislukte' instrumentatie n=2, losgaan van de Galveston fixatie waarvoor re-insertie n=1, losgaan van de sacrale schroef n=1. C: losgaan van de osteosynthese materiaa waarvoor revisie n=1, diepe wond infectie waarvoor verwijdering van de implantaten n=1.	I: van 19,8° ± 11,2 peroperatief naar 7,2° postoperatief en 11,6° ± 8,1° bij follow-up, gemiddeld na 4,6 jaar. C: van 8,9° ± 9,8° naar 2,2 postoperatief en 2,9° ± 5,0° bij follow-up, gemiddeld na 3,5 jaar.
Brook (1996)	I: van 65° ± 17,7° naar 24° ± 9,2° postoperatief en 23° ± 4,8° ten tijde van de laatste C: van 52° ± 13,9° preoperatief naar 21° ± 9,0° postoperatief en 25° ± 8,2° ten tijde van de laatste follow-up. follow-up	<u>Aantal patiënten met verminderde zitbalans:</u> I: onbekend C: klinisch 4 patiënten	I: wondinfectie n=1, C: wondinfectie n=1, colitis n=1, De auteurs rapporteren aan: "Complications were mainly early in the series in the 10 patients in the L-rod group, six of whom had problems with significant curve progression or sitting imbalance or both." re-intubatie n=2.	I: bekkentilt 28° ± 13,4° Geen gegevens voor de controle groep beschikbaar.
Mubarak (1993)	I: van 29° (15°-42°) preoperatief tot 10° (0° - 35°) bij follow-up, gemiddeld na 4 jaar C: van 30° (17°-56°) preoperatief tot 9° (0° - 37°) bij follow-up, gemiddeld na 34 maanden.	I: verschoven zit positie n=3 C: 1 verschoven zit positie n=1, bekkentilt n=1 (onveranderd tov pre-operatief)	<u>Acute postoperatieve complicaties</u> I: 1 (8%) (pneumothorax) C: 4 (40%) (pneumothorax, n=2, oppervlakkige wond dehiscentie n=1, oppervlakkige wondinfectie n=1) <u>Late postoperatieve complicaties</u> I: 0 (0%) C: 2 (20%) (sacrale decubiti)	I: 0 (0%) C: 1 (10%)

Debnath (2011)	<p>I: van 45,3° (26° tot 75°) preoperatief tot 16° (0° - 35°) postoperatief en 17,7° (0° - 37°) bij follow-up, gemiddeld na 4,5 jaar.</p> <p>C: van 42,8° (28° - 80°) preoperatief tot 4,5° (0° - 15°) postoperatief en 7,3° (0° - 20°), bij follow-up, gemiddeld na 2,3 jaar</p> <p>P < 0,01</p>	NR	<p>I: intra-operatieve bloeding n=2, infectie n=5, noodzaak ademhalingsondersteuning n=3, 'implant failure' n=2.</p> <p>C: infectie n=2, revisie operatie n=1.</p>	<p>I: van 14,5° (8° - 28°) preoperatief tot 5,7° (0° - 15°) postoperatief en 5,6° (0° - 15°) bij follow-up, gemiddeld na 4,5 jaar.</p> <p>C: van 11,6° (0° - 20°) preoperatief tot 2,6° (0° - 6°) postoperatief en 2,0° (0° - 5°) bij follow-up, gemiddeld na 2,3 jaar</p> <p>P < 0,01</p>
Alman (1999)	<p>Pre-operatief: I: 48° ± 10° C: 24° ± 11°</p> <p>Postoperatieve verandering I: 2° ± 2 C: Alle tot L5: 5° ± 3 Subgroep tot L5: Preoperatieve apex boven L1: 2° ± 2 Preoperatieve apex onder L1: 15° ± 7</p>	NR	<p>I: breuk van lamina L5 n=1.</p> <p>C: breuk van lamina L5, revisie in verband met toename in schreefstand n=2, noodzaak verwijdering metaal n=1, late infectie waarvoor verwijdering materiaal n=1.</p>	<p>Preoperatief: I: 13° ± 6° C: 5° ± 4°</p> <p>Postoperatieve verandering I: 3° ± 2 C: Verandering in Preoperatieve apex boven L1: 4° ± 4 Preoperatieve apex onder L1: 16° ± 8</p>

Data weergegeven als gemiddelde ± SD of gemiddelde (range)

I: Interventiegroep; C: controlegroep; NR: niet gerapporteerd.

#MDSQ: Muscular Dystrophy Spine Questionnaire, item 26: "Keep my balance while sitting in my wheelchair" Er is echter geen baseline waarden voorhanden.

Bewijskracht van de literatuur

PICO 1 - Conservatieve behandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaten '(progressie in) scoliosehoek' is afkomstig uit een observationele studie en begint zodoende op laag. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen correctie voor confounding en indicatie bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt uiteindelijk uit op zeer laag.

Vanwege het ontbreken van studies die de uitkomsten 'zitbalans', 'kwaliteit van leven', 'pijn', 'adverse events' en 'bekkentilt' rapporteren kon de bewijskracht niet gegradeerd worden.

PICO 2 - Operatieve versus conservatieve behandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaten '(progressie in) scoliosehoek', 'zitbalans' en 'bekkentilt' is afkomstig uit een observationele studie en begint zodoende op laag. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen correctie voor confounding en indicatiebias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt uiteindelijk uit op zeer laag.

Vanwege het ontbreken van studies kan de bewijskracht voor de uitkomstmaten 'kwaliteit van leven' en 'pijn' niet worden gegradeerd. Gezien de adverse events voor de conservatieve behandeling niet zijn gerapporteerd, is het ook niet mogelijk om de bewijskracht voor de uitkomstmaat 'adverse events' te graderen.

PICO 3 - Operatieve fixatie tot aan het bekken versus fixatie tot lumbaal

De bewijskracht voor de uitkomstmaten '(progressie in) scoliosehoek' en 'bekkentilt' is afkomstig uit een observationele studie en begint zodoende op laag. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen correctie voor confounding en indicatiebias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt uiteindelijk uit op zeer laag.

Vanwege het ontbreken van studies en/of het zeer lage aantal events kan de bewijskracht voor de uitkomstmaten 'zitbalans', 'kwaliteit van leven', 'pijn' en 'adverse events/re-operaties' niet worden gegradeerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag-1 Wat zijn de (on)gunstige effecten van een conservatieve interventie versus geen behandeling of een andere conservatieve behandeling bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose;

I: conservatief A (bijvoorbeeld stoelaanpassingen of een brace);

C: conservatief B (bijvoorbeeld niets doen);

O: (progressie in) scoliosehoek, zitbalans, kwaliteit van leven, pijn, adverse events en bekkentilt.

Deelvraag-2 Wat zijn de (on)gunstige effecten van een operatieve behandeling ten opzichte van een conservatieve behandeling bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose;

I: operatieve behandeling;

C: conservatieve behandeling (brace, stoelaanpassingen);

O: (progressie in) scoliosehoek, zitbalans, kwaliteit van leven, pijn, adverse events en bekkentilt.

Deelvraag-3 Wat zijn de (on)gunstige effecten van een operatie tot het bekken ten opzichte van een operatie tot laag lumbaal bij patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose die operatief behandeld gaan worden?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie met een scoliose;

I: operatie tot het bekken;

C: operatie tot laag lumbaal;

O: (progressie in) scoliosehoek, zitbalans, kwaliteit van leven, pijn, adverse events/re-operaties en bekkentilt.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte kwaliteit van leven en de (progressie in) scoliosehoek voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en de zitbalans, pijn, adverse events/re-operaties en bekkentilt voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- kwaliteit van leven: zoals bepaald met behulp van een gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijst;
- pijn: zoals bepaald met behulp van een VAS-schaal, NRS-schaal of een andere gevalideerde pijn vragenlijst.

De werkgroep definieerde niet a priori de uitkomstmaten 'scoliosehoek' en 'zitbalans', maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Ook voor de uitkomstmaat 'adverse events/re-operaties' werden grotendeels de in de studies gehanteerde definities gebruikt, postoperatieve mortaliteit werd niet bij deze uitkomstmaat meegenomen.

De werkgroep definieerde stabilisatie van de scoliosehoek als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 8 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 367 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend (observationeel of gerandomiseerd) onderzoek naar het effect van verschillende operatieve en conservatieve behandelingen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) met een scoliose. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 10 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Twaalf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Alman, B. A., & Kim, H. K. W. (1999). Pelvic obliquity after fusion of the spine in Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 81(5), 821-824.
- Alman, B. A., Raza, S. N., & Biggar, W. D. (2004). Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 86(3), 519-524.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., ... & Sheehan, D. W. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*, 17(4), 347-361.
- Brook, P. D., Kennedy, J. D., Stern, L. M., Sutherland, A. D., & Foster, B. K. (1996). Spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 16(3), 324-331.
- Colbert, A. P., & Craig, C. (1987). Scoliosis management in Duchenne muscular dystrophy: prospective study of modified Jewett hyperextension brace. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 68(5 Pt 1), 302-304.
- Debnath, U. K., Mehdian, S. M. H., & Webb, J. K. (2011). Spinal deformity correction in duchenne muscular dystrophy (DMD): comparing the outcome of two instrumentation techniques. *Asian spine journal*, 5(1), 43.
- De Groot IJM, Werlauff U. Workshop report 1st workshop on sitting in persons with neuromuscular disorders. Submitted
- Galasko, C. S., Delaney, C., & Morris, P. (1992). Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 74(2), 210-214.
- Galasko, C. S. B., Williamson, J. B., & Delaney, C. M. (1995). Lung function in Duchenne muscular dystrophy. *European Spine Journal*, 4(5), 263-267.
- King, W. M., Ruttencutter, R., Nagaraja, H. N., Matkovic, V., Landoll, J., Hoyle, C., Mendell, J. R., & Kissel, J. T. (2007). Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 68(19), 1607-1613.
- Koeks, Z., Bladen, C. L., Salgado, D., van Zwet, E., Pogoryelova, O., McMacken, G., Monges, S., Foncuberta, M. E., Kekou, K., Kosma, K., Dawkins, H., Lamont, L., Bellgard, M. I., Roy, A. J., Chamova, T., Guergueltcheva, V., Chan, S., Korngut, L., Campbell, C., Dai, Y., ... Lochmüller, H. (2017). Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *Journal of neuromuscular diseases*, 4(4), 293-306.
- Kennedy, J. D., Staples, A. J., Brook, P. D., Parsons, D. W., Sutherland, A. D., Martin, A. J., ... & Foster, B. K. (1995). Effect of spinal surgery on lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*, 50(11), 1173-1178.
- Miladi, L., Gaume, M., Khouri, N., Johnson, M., Topouchian, V., & Glorion, C. (2018). Minimally invasive surgery for neuromuscular scoliosis: results and complications in a series of one hundred patients. *Spine*, 43(16), E968.
- Mubarak, S. J., Morin, W. D., & Leach, J. (1993). Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy--fixation and fusion to the sacropelvis?. *Journal of pediatric orthopedics*, 13(6), 752-757.
- Sengupta, D. K., Mehdian, S. H., McConnell, J. R., Eisenstein, S. M., & Webb, J. K. (2002). Pelvic or lumbar fixation for the surgical management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Spine*, 27(18), 2072-2079.
- Spierziekten Nederland. Zitwerkgroep Spierziekten Nederland. Visiedocument zitten bij spierziekten. 2017
- Suk, K. S., Lee, B. H., Lee, H. M., Moon, S. H., Choi, Y. C., Shin, D. E., ... & Kim, H. S. (2014). Functional outcomes in Duchenne muscular dystrophy scoliosis: comparison of the differences between surgical and nonsurgical treatment. *JBJS*, 96(5), 409-415.
- Van den Elzen Y. Goed zitten bij spierziekten. *Ergotherapie Magazine* 2019:14-17.

Pijn bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale strategie voor diagnostiek, behandeling en begeleiding van pijn bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

NB. Pijn door scoliose of contractuur wordt besproken in de desbetreffende modules. Ook postoperatieve pijn en pijn zonder (nog behandelbare) somatische oorzaak valt buiten de scope van deze module.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Vraag tijdens elk consult standaard naar de eventuele aanwezigheid van pijnklachten. Indien er pijnklachten aanwezig zijn, vraag dan specifiek naar:

- Waar de pijn zit; houd rekening met de volgende lokalisaties: bewegingsapparaat, buikpijn, hoofdpijn;
- hoe vaak de pijn optreedt;
- ernst van de pijn (*numeric rating scale*);
- of de patiënt en/of zijn verzorgers een idee hebben waar de pijn aan gerelateerd is;
- of de pijn belemmeringen geeft in de sociale participatie of het verrichten van dagelijkse activiteiten.

Zet afhankelijk van de antwoorden op bovenstaande vragen eventueel vervolgonderzoek en behandeling in. Met betrekking tot het bewegingsapparaat gelden de volgende aanbevelingen:

- Wees bij nieuwe pijn alert op mogelijke fracturen.
- Overweeg bij rugpijn bij een patiënt die corticosteroïden gebruikt om een laterale röntgenfoto of CT-scan van de rug te maken om eventuele wervelfracturen/inzakkingen uit te sluiten.
- Overweeg bij zitpijn om de zithouding te (laten) evalueren en waar nodig aan te (laten) passen.
- Overweeg bij overbelasting het activiteitsniveau en de wijze van uitvoering van activiteiten te evalueren. Indien nodig, behandel deze pijnklachten door het aanleren van effectieve strategieën voor activiteiten en het gebruik van hulpmiddelen indien mogelijk.
- Onderzoek de huid bij verdenking decubitus en zoek naar de mogelijke oorzaken.

Aanbeveling-2

Wees terughoudend met het voorschrijven van opiaten (inclusief codeïne) en NSAIDs.

Wijs patiënten en hun verzorgers op de gevaren van zelfmedicatie, met name bij chronisch gebruik.

Raad - tenzij er duidelijk aanleiding voor is - patiënten en/of hun verzorgers het gebruik van langdurige pijnmedicatie af.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Locatie en oorzaken van pijn

Vanuit de literatuur wordt duidelijk dat pijn vaak voorkomt en dat pijn op verschillende lokalisaties voor kan komen. Er zijn echter onvoldoende aanwijzingen uit de studies die de mogelijke oorzaken van de pijn duiden. Het is logisch om pijn met name te relateren aan zitten/zithouding en overbelasting bij activiteiten. Ook decubitus door schoenen, spalken of zitten kan pijn geven. Daarnaast kan buikpijn of hoofdpijn optreden. Hoofdpijn kan een mogelijk symptoom zijn van hypoventilatie, echter ook een verkeerde zithouding kan leiden tot hoofdpijn.

Het is van belang dat bij elk controlemoment in het ziekenhuis of revalidatiecentrum gevraagd wordt of er sprake is van pijn, en zo ja, waar de pijn zit en hoe vaak deze optreedt. Tevens dient de jongen en/of ouders gevraagd te worden of zij zelf een idee hebben waar de pijn aan gerelateerd is (denk aan activiteiten die zijn ondernomen voorafgaand aan de pijn, of er een val heeft plaatsgevonden of dat er andere hulpmiddelen recent in gebruik zijn genomen), wat er eventueel al is gedaan om de pijn te verlichten en of dit verlichting van de pijn gaf. Ook is het belangrijk om te weten of de pijn belemmeringen geeft in de sociale participatie of het verrichten van dagelijkse activiteiten. Afhankelijk van de uitkomsten van deze vragen kan gericht onderzoek gedaan worden en waar mogelijk een behandeling worden ingezet.

Bij rugpijn moet bij jongens die corticosteroïden gebruiken ook gedacht worden aan werveldeformaties. Een röntgenfoto van de rug in P/A en lateraal of CT-scan kan hier uitsluitsel over geven. Bij werveldeformaties is overleg met de kinderarts/internist over verder onderzoek naar osteoporose en behandeling hiervan geïndiceerd. Bij osteoporose kan acute pijn in ledematen mogelijk zijn als gevolg van een fractuur, zonder dat er een nadrukkelijk trauma aan vooraf is gegaan. Het laagdrempelig vervaardigen van een röntgenfoto is derhalve dan geïndiceerd.

Bij zitpijn is het raadzaam om een evaluatie te doen van de zithouding door de ergotherapeut en/of fysiotherapeut op grond waarvan aanpassingen kunnen worden geadviseerd.

Bij overbelasting van benen en/of armen is inzicht in het activiteitsniveau van belang en evaluatie van de wijze van uitvoering van activiteiten door de revalidatiearts en de fysiotherapie en/of ergotherapie raadzaam. Het aanleren van effectieve strategieën voor activiteiten en het gebruik van hulpmiddelen zijn behandelopties om de pijn daaraan gerelateerd te verminderen.

Vanuit patiëntenperspectief wordt ook aandacht gevraagd voor buikpijn. Buikpijn kan gerelateerd zijn aan de obstipatie problemen die vaak optreden, overmatige gasvorming of de vertraagde maagontleding/darmpassage.

De ervaring van pijn kan verschillend zijn per patiënt, ook het cognitieve vermogen en autisme, OCD, gedrag en het onvermogen tot zelf kunnen wisselen van houding speelt hierbij een rol.

Medicamenteuze behandeling van pijnklachten

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden, er is sprake van een duidelijke kennislacune. De overwegingen en de aanbevelingen zijn daarom op basis van expert opinion tot stand gekomen.

De ervaring van de werkgroep is dat bij jonge kinderen pijnstillers niet zo vaak worden gebruikt, maar bij oudere jongens/mannen wel. Over het algemeen is de werkgroep van mening dat het langdurig gebruik van pijnmedicatie, tenzij daar een duidelijke aanleiding voor is (bijvoorbeeld in het geval van neuropathische pijn), moet worden afgeraden. Naast de gebruikelijke nadelen van de pijnstillers, is er een risico dat de patiënt bij het gebruik van de pijnstilling een groter risico loopt om over de grenzen van belasting heen te gaan, en dat bijvoorbeeld de spieren (verder) overbelast raken. Het heeft daarom in zijn algemeen de voorkeur om de oorzaak van de pijn te behandelen.

Wanneer gekozen wordt voor een medicamenteuze behandeling van pijn, dan moet in de keuze meegenomen worden dat sommige pijnstillers mogelijk de spierfunctie kunnen beïnvloeden en dat sommige pijnstillers invloed kunnen hebben op de ademhaling. Dit is zeker van belang bij non-ambulante jongens en mannen. Het is bijvoorbeeld belangrijk om terughoudend te zijn met het gebruik van opiaten waaronder codeïne, gezien de mogelijke ademhalingsdepressie (farmacotherapeutisch kompas). Ook chronisch gebruik van NSAIDs wordt afgeraden in verband met corticosteroïdgebruik en belasting van de maag (Masclée, 2014; Toivo, 2016). Aangezien codeïne en NSAIDs vrij verkrijgbaar zijn, acht de werkgroep het van belang dat patiënten en hun ouders/verzorgers actief op deze contra-indicatie gewezen worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van de patiënt is van de pijn af te komen. Hoewel een medicamenteuze behandeling snel effectief kan zijn, is het ook voor de patiënt belangrijk dat de oorzaak van de pijn achterhaald wordt en deze gericht behandeld kan worden. De keuze(opties) qua behandeling, en de bijbehorende voor- en nadelen, zijn zeer afhankelijk van de oorzaak van de pijn. De voorkeuren van de patiënten zullen zeer individueel bepaald zijn.

Kosten (middelenbeslag)

Het specifiek navragen naar de aanwezigheid van pijn en het adviseren over de behandeling van pijn wordt nu al vaak gedaan, en zal geen of nauwelijks extra kosten met zich mee brengen. Het inzetten van een behandeling voor de pijnklachten zal uiteraard wel leiden tot zorgkosten, maar de hoogte van deze kosten zal zeer afhankelijk zijn van de gekozen behandeling. De werkgroep is niet bekend met onderzoek naar de kosteneffectiviteit van de verschillende behandelopties, maar over het algemeen kan gesteld worden dat de behandelkosten geen argument zullen zijn om een behandeling wel of niet in te zetten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn op het gebied van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie geen argumenten die van invloed zijn op de besluitvorming.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aanbeveling- 1

Uit de literatuur komen aanwijzingen over lokalisaties waar een jongen/man met Duchenne spierdystrofie (DMD) pijn kan ervaren, echter zonder duidelijke onderbouwing van de oorzaken van deze pijnklachten. Daarom is het van belang dat er voldoende aandacht wordt besteed aan het navragen naar pijn, de lokalisatie en de mogelijke oorzaak. Waar mogelijk dient allereerst de oorzaak van de pijn aangepakt worden. Op grond van bovenstaande overwegingen zijn de volgende aanbevelingen geformuleerd.

Aanbeveling-2

Op basis van de literatuur zijn er geen bewijzen voor (effectieve) medicamenteuze interventies bij pijn bij jongens/mannen met Duchenne spierdystrofie (DMD). De aanbeveling is gebaseerd op bovenstaande overwegingen.

Onderbouwing

Achtergrond

Pijn is een onderbelicht probleem bij jongens/mannen met Duchenne spierdystrofie (DMD). Er moet specifiek naar gevraagd worden, omdat het merendeel al "gewoon is geworden met het hebben van pijn". Er is ook geen eenduidigheid over beleid bij pijn, zowel niet ten aanzien van conservatieve maatregelen (bijvoorbeeld spalken, zitorthesen, rekoefeningen) als medicamenteuze behandeling. Ouders zijn geneigd om zelf medicatie toe te passen, die niet altijd zonder gevaar is (denk aan gebruik van codeïne in bij drogist verkrijgbare medicatie).

In deze module richten we ons in eerste instantie specifiek op de lokalisatie van pijn en de medicamenteuze behandeling van pijn. De behandeling van scoliose of een contractuur worden in de betreffende modules besproken. Ook postoperatieve pijn en pijn zonder somatische oorzaak valt buiten de scope van deze module.

Conclusies

Zoekvraag 1: De meest frequente lokalisaties en oorzaken van de ervaren pijn

GRADE	<p>Onder patiënten met Duchenne spierdystrofie die pijn rapporteerden zijn vaker voorkomende pijnlokalisaties de schouders, (onder)rug, heupen/dij/billen en de benen.</p> <p><i>Bronnen: (Janssen, 2014; Zebracki, 2008; Pagnalila, 2015; liu, 2003; Lager, 2015; Jacques, 2019)</i></p>
--------------	---

Zoekvraag 2: de optimale medicamenteuze behandeling voor pijnklachten

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden. Er kunnen daarom geen conclusies worden getrokken.

Samenvatting literatuur

Zoekvraag 1: De meest frequente lokalisaties en oorzaken van de ervaren pijn

Beschrijving studies

Er zijn acht studies gevonden die deze zoekvraag beantwoorden. Samen beschrijven zij de data van 633 patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) en enkele patiënten met Becker spierdystrofie. Drie studies hebben specifiek volwassen patiënten geïncludeerd. In alle studies werd ten minste minimale informatie over de lokalisatie van pijn gegeven, de oorzaak van de pijn werd over het algemeen niet beschreven. Hunt (2016) heeft de oorzaak van pijn waarschijnlijk wel nagevraagd in interviews, maar er is geen kwantitatieve informatie beschikbaar. Eén studie heeft zich specifiek gericht op de bovenste extremiteit (Janssen, 2014), en een ander op pijn tijdens het zitten (Liu, 2003). Er was veel variatie in de manier waarop de pijnkarakteristieken werd gemeten, en welke onderverdeling in lichaamsregio's werd aangehouden. De studies zijn beschreven in Tabel 1.

Resultaten

Het aantal patiënten met pijn varieerde sterk tussen de studies, van 41% (Liu, 2003) tot 73,4 (Pangalila, 2015). (Janssen (2014) rapporteerde dat 35,6% van de patiënten meer dan een paar keer pijn hadden gehad, maar dit betrof alleen de bovenste extremiteit, vandaar dat deze niet in de range is meegenomen). Er was enige variatie in de aangewezen pijnlokalisaties tussen patiënten en tussen de studies. Grofweg was de pijn, wanneer aanwezig, bij een groter percentage patiënten aanwezig ten hoogte van/in de schouders, (onder)rug, heupen/dij/billen en de benen. De resultaten zijn per studie beschreven in Tabel 1.

Tabel 1 Studieresultaten

Studie, naam (jaartal)	Type studie	Geïnccludeerde populatie (alleen DMD)	Patiëntkarakteristieken (alleen DMD)	Meetinstrumenten	Algemene karakteristieken pijn
Guy-Coichard (2008)	Vragenlijstonderzoek onder patiënten met musculaire dystrofie.	143 Volwassenen met DMD of BMD (>18 jaar)	<p>Geslacht: 97,7% man.</p> <p>Leeftijd, gemiddeld (SD): 32,8 (12,5).</p> <p>In staat met normale snelheid en met trapeuning de trap op te lopen: 10%.</p> <p>Permanent in een rolstoel: 70%.</p>	<p>Tekening en numerieke pijnschalen. De frequentie van pijn en pijnkarakteristieken werden drie maanden teruggevraagd. Pijnintensiteit werd voor de laatste 8 dagen teruggevraagd.</p>	<p><u>Aantal patiënten die rapporteerden pijn in de afgelopen drie maanden te hebben gehad (%)</u> 85 (66,4%) van n=85</p> <p><u>Pijnintensiteit overdag gemiddeld</u> 4,1 (2,3) uit (n=85)</p> <p><u>Pijnintensiteit nachts gemiddeld</u> 2,7 (2,9) uit (data van n=89)</p> <p><u>Diffuse pijn</u> 36% (data van n=89)</p> <p><u>Ernstige pijn</u> uit 10), %: 1 (data van n=89)</p>

Jacques (2019)	Studie onder patiënten met neuromusculaire aandoeningen. Eenmalige meting in een kliniek	15 mannelijke volwassen patiënten met DMD	Leeftijd, gemiddeld (SD): 24,2 (6,1). Ambulant, n=0. Gebruik pijnmedicatie, n=3, 20%.	* 'whole body' VAS (7 dagen teruggevraagd) * frequentie van de gerapporteerde pijn op een 'generalised 8 points body map' (plaatjes van een lichaam) * frequentie van gerapporteerde pijn op een 'Localised 60 points body map' (plaatjes van een lichaam)	<p><u>Mediaan pijn (VAS)</u> Ongeveer 2 (afgelezen uit figuur).</p> <p><u>Frequentie pijn per regio</u> Hoofd: 7 Schouders : Armen: 0 Buik: 0 Onderrug: 4 Heupen: 87 Benen: 67 Voeten: 0</p> <p>Uit de 'mee specifieke plaatjes' we duidelijk dat pijn zich voornamelijk had gedaar de mediane en laterale (regio's van heupen, de posterioe c kant van de benen (67% posterioe c deel van de (47%), het anteriore proximale gedeelte va benen (47% het posteric gedeelte va trapezius (2</p>
----------------	--	---	---	--	--

Lager (2015)	Patiënten vulden vragenlijsten in tijdens een bezoek aan een fysiotherapeut in het 'habilitation' centrum.	<p>33 Adolescenten met DMD die geen cognitieve problemen hadden en op een gewone school zaten.</p> <p>Resultaten gepresenteerd voor patiënten met DMD + BMD</p>	<p>Geslacht: 100% man.</p> <p>Leeftijd, gemiddeld (SD): 15,6 (2,1).</p> <p>Ambulant, n= 8, 24%.</p> <p>Mechanische ventilatie, n=9, 28%.</p>	<p>Vragenlijst, drie maanden teruggevraagd met vragen over onder andere pijnfrequentie, duur van de pijn, lokalisatie ('body map' en intensiteit van de pijn (VAS)</p>	<p><u>Pijn tijdens laatste 3 maanden, n=25 (66)</u></p> <p><u>Aanhouden terugkerend (%)</u>: 15 (41)</p> <p><u>Frequentie pijn</u>: Afgelezen u figuur: Zo'n had geen pijn had maandelijkse pijn, 38% wekelijks en dagelijks.</p> <p><u>Locatie van pijn, % (data: n=25)</u>: Nek/rug: 76 Benen: 72 Armen: 44 Anders: 32</p> <p>24% van de patiënten had 1-2 plekken 48% op 3-4 plekken en op 5 tot 7 plekken.</p> <p><u>Gemiddelde pijnintensite mediaan (range)</u> 21 (0-69)</p>
--------------	--	---	--	--	---

Liu (2003)	Interviews	95 rolstoelafhankelijke patiënten met DMD	Geslacht: 98% man Leeftijd, gemiddeld (SD) 15,9 (4,4) Ambulant, n=0	Patiënten werden gevraagd of ze pijn, gevoelloosheid of discomfort ervaren tijdens het zitten, en zo ja, waar de problemen zich voordeden. Resultaten worden weergegeven per Swingyard criteria.	<p>Hoogste pijnintensiteit 39 (41%) mediaan (range) 47 (0-81) aan pijn te ervaren tijdens het zitten. Stage 5 (n=6%), stage 6 (n=4, 17%), stage 7 (n=19, 58%) Stage 8 (n=71%).</p> <p>Pijnlocaties werden gerelateerd aan het type deformiteit (volgens Wien en Gibson): * 'early straight' geen patiënt met pijn. * scoliose: van de 20 (65%) patiënten rapporteerde 1 in het schouder gebied, 6 in lateraal thoracale regio (convex kant) 2 in de sacrale regio de ischiale regio (convexe kant) in de posteriole regio. * Kyfoscoliose van de 19 (58%) van de patiënten rapporteerde 1 in het schouder gebied, 6 in lateraal thoracale regio (convex kant) 2 in de sacrale regio de ischiale regio (convexe kant) in de posteriole regio.</p>
------------	------------	---	---	--	---

				<p>gebied, 8 in laterale thor regio (convex kant), 2 in de posteriore thoracale re in de lumb regio, 6 in de sacrale regi de ischiale r (convexe ka in de poster dij regio.</p> <p>* Kyfose: 2 de 2 (100% patiënten rapporteerc pijn, beide i sacrale regi</p> <p>* 'extended van de 23 (van de patië rapporteerc 2 in de later thoracale re de liesregio de ischiale r en 7 in de posteriore c regio.</p>
--	--	--	--	---

Pangalila (2015)	Interviews bij de patiënt thuis.	79 volwassen (≥ 20 jaar) met DMD	<p>Geslacht 100% man</p> <p>Leeftijd, gemiddeld (SD): 28,2 (6,3)</p> <p>Mobiliteit: Vignos 9: 98,7% Vignos 10: 1,3%</p> <p>Mechanische ventilatie, n (%): 78 (99)</p> <p>Gebruik pijnmedicatie: 25%</p>	<p>Pijn werd bepaald met het item over pijn uit de SF-36 (aanwezigheid van lichamelijke pijn in de laatste 4 weken op een schaal van 1 tot 6). Hiernaast werden de pijnlocaties en het aantal locaties per patiënt nagevraagd.</p>	<p><u>Pijnscore, gemiddelde</u> 2,59 (1,21)</p> <p><u>Pijn aanwezig</u> 73,4%</p> <p><u>Aantal pijnlocaties, van de patiënt</u> 0: 26,6 1: 20,3 2: 27,8 3: 11,4 4: 8,9 5: 2,5 6: 2,5</p> <p><u>Locaties van pijn, % van patiënten:</u> Hoofd: 11,4 Nek: 13,9 Borst: 6,3 Buik: 10,1 Rug: 24,1 Billen: 27,8 Schouders: Armen: 20, Benen: 45,6</p>
Zebracki (2008)	Alle patiënten (1 exclusie) die onder behandeling waren bij de kliniek participeerden en vulden vragenlijsten in.	43 jongens (8-18 jaar) met DMD zonder cognitieve beperkingen, hun ouders en neurologen.	<p>Leeftijd, gemiddeld (SD): 13,88 (3,38) jaar</p> <p>Ambulant: 21% (maar geen patiënt had een normaal looppatroon).</p>	<p>Met behulp van vragenlijsten werd de pijnintensiteit (VAS), frequentie van pijn (Likert scale) en pijnlocatie (plaatje van lichaam, 9 regio's) in kaart gebracht.</p>	<p>Zelfrapport door patiënt (data van n=...) <u>Percentage patiënten n pijn:</u> 54%</p> <p><u>Pijnintensite gemiddelde</u> 1,73 (1,58)</p>

<p>De kinderneuroloog rapporteerde ook de ernst van de pijn.</p>	<p><u>Frequentie (%)</u>: ≤3x per ma. 10 (43,5) 1x per week (17,4) 2-3x per week (13) 4-6x per week (8,7) Dagelijks: 4</p> <p><u>Pijnlocaties</u>: Gezicht: 0 (0) Hoofd: 0 (0) Schouders: Borst: 0 (0) Armen en handen: 1 (4) Bekken: 4 (17,4) Wervelkolom: (17,4) Onderrug: 6 (26,1) Benen en voet: 6 (26,1)</p> <p>Volgens de ouders: <u>Percentage patiënten met pijn</u>: 70%</p> <p><u>Pijnintensiteit gemiddelde</u> 3,08 (2,37)</p> <p><u>Frequentie (%)</u> ≤3x per ma. 16 (53.3) 1x per week (3,3)</p>
--	---

				<p>2-3x per we (16,7) 4-6x per we (13,3) Dagelijks: 4</p> <p><u>Pijnlocatie, 1</u> Gezicht: 0 (0) Hoofd: 1 (3, Schouders: Borst: 0 (0) Armen en handen: 1 (3, Bekken: 6 (2 Wervelkolor (10) Onderrug: 9 Benen en vo 19 (63,3)</p> <p>Volgens de neurologen <u>Pijnintensite</u> <u>gemiddelde</u> 0,78 (1,1)</p>
--	--	--	--	--

Janssen (2014)	(wereldwijde) Online vragenlijst, patiënten uit 14 landen	213 jongens en mannen met DMD (1-35 jaar)	Leeftijd, mediaan (range): 13,1 (1,5-35,2) jaar Ambulant: n=95, 45%	De University of Michigan Upper Extremity Questionnaire werd gebruikt om pijn (frequentie en ernst) in kaart te brengen.	<p>De pijn en stijfheid combinatie varieerde van tot 26 (max score) tussen patiënten. F was meest frequent in schouders, niveau nam met progressie van de ziekte</p> <p><u>Percentage patiënten die rapporteerde %:</u></p> <p>Schouder: 3 Bovenarme Ellebogen: 3 Onderarm: Polsen: 31,2 Duimen: 25 Vingers: 29</p> <p>35,6% rapporteerde ze meer dan paar keer per hadden in de bovenste extremiteit voor de volwassen patiënten).</p>
----------------	---	---	--	--	---

Hunt (2016)	Semi-gestructureerde interviews met de jongens en jonge mannen met DMD, de ouders vulden vragenlijsten in.	12 jongens en mannen (11-21 jaar) met DMD.	Leeftijd, mediaan: 15 jaar Ambulant: n=3, 25% 67% van de patiënten gebruikte waar nodig pijnmedicatie Eén patiënten ontving reguliere pijnbehandeling.	'Body map' (plaatje van lichaam), CA, FPS_R en NRS	<u>CAS, medic</u> <u>(range): 5,5</u> <u>10,0)</u> <u>FPS_R, mec</u> <u>(range): 5,0</u> <u>10).</u> 2/3 van de patiënten e ouders rapporteerc meer dan é plek waar zi geregeld pi hadden. Va waren dit de benen (n=9 rug (n=8). A plekken die werden ger waren 'gast pain en neuropathis pijn. Ouders rapporteerc pijn als afwe (n=1), mild (matig (n=7) ernstig (3)
-------------	--	--	---	--	---

BFI: Brief Pain Inventory

CAS: Colour analogue scale

DMD: Duchenne spierdystrofie

BMD: Becker spierdystrofie

FPS: Faces Pain Scale

VAS: visual analogue scale

NRS: numerical rating scale

SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

Bewijskracht van de literatuur

Gezien het beschrijvende karakter van deze vraag is de bewijskracht niet gegradeerd.

Zoekvraag 2: de optimale medicamenteuze behandeling voor pijnklachten

Beschrijving studies

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1 Wat zijn de meest frequente lokalisaties van de pijn en wat zijn de oorzaken van de ervaren pijn bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

Deze vraag kan alleen beschrijvend worden beantwoord, er is daarom geen PICO opgesteld.

Deelvraag 2 Wat is de optimale medicamenteuze behandeling voor pijnklachten bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: pijnmedicatie;

C: placebo, andere pijnmedicatie, andere behandelstrategieën;

O: pijn, adverse events.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte pijn voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en adverse events een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde pijn zoals gemeten met een gevalideerde vragenlijst, 'body map' of VAS/NRS-schaal. Voor de uitkomstmaat 'adverse events' werden de in de studies gebruikte definities gehanteerd.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase is op 22 oktober 2019 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 508 treffers op.

Studies werden voor zoekvraag 2 geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar, data van de individuele studies gerapporteerd en risk of bias beoordeling uitgevoerd) of gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde trials waarin ≥ 10 patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) participeerden en waarin er een vergelijking werd gemaakt tussen een medicamenteuze pijnbehandeling en een placebobehandeling, een behandeling met andere pijnmedicatie of een conservatieve behandelstrategie. Daarnaast moest tenminste één van bovenstaande uitkomsten zijn gerapporteerd.

Voor zoekvraag 1 werden ook niet-vergelijkende cohortstudies waarin ≥ 10 patiënten met DMD participeerden en waarin de lokalisatie van pijn en de oorzaken van pijn zijn onderzocht, geïncludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de

volledige tekst, werden vervolgens 8 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 8 studies definitief geselecteerd. Deze acht studies beantwoorden de eerste zoekvraag. Er zijn geen studies gevonden waarin de tweede zoekvraag wordt beantwoord.

Resultaten

Acht onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de Tabel 1. Gezien het beschrijvend karakter van de eerste zoekvraag en de gevonden studies is de individuele studieopzet (risk of bias) niet beoordeeld en is de bewijskracht niet gegradeerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Farmacotherapeutisch kompas. Preparaatteksten codeïne.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/codeine>

Guy-Coichard, C., Nguyen, D. T., Delorme, T., & Boureau, F. (2008). Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. *Journal of pain and symptom management*, 35(1), 40-50.

Hunt, A., Carter, B., Abbott, J., Parker, A., Spinty, S., & deGoede, C. (2016). Pain experience, expression and coping in boys and young men with Duchenne Muscular Dystrophy—A pilot study using mixed methods. *European journal of paediatric neurology*, 20(4), 630-638.

Jacques, M. F., Stockley, R. C., Bostock, E. I., Smith, J., DeGoede, C. G., & Morse, C. I. (2019). Frequency of reported pain in adult males with muscular dystrophy. *PloS one*, 14(2).

Janssen, M. M., Bergsma, A., Geurts, A. C., & De Groot, I. J. (2014). Patterns of decline in upper limb function of boys and men with DMD: an international survey. *Journal of neurology*, 261(7), 1269-1288.

Lager, C., & Kroksmark, A. K. (2015). Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(5), 537-546.

Liu, M., Mineo, K., Hanayama, K., Fujiwara, T., & Chino, N. (2003). Practical problems and management of seating through the clinical stages of Duchenne's muscular dystrophy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84(6), 818-824.

Masclée, G. M., Valkhoff, V. E., Coloma, P. M., de Ridder, M., Romio, S., Schuemie, M. J., ... & Scotti, L. (2014). Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 147(4), 784-792.

Pangalila, R. F., Van Den Bos, G. A., Bartels, B., Bergen, M., Stam, H. J., & Roebroek, M. E. (2015). Prevalence of fatigue, pain, and affective disorders in adults with Duchenne muscular dystrophy and their associations with quality of life. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(7), 1242-1247.

Toivo, T. M., Mikkola, J. A. V., Laine, K., & Airaksinen, M. (2016). Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: a prescription database study based on an online surveillance system. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 12(4), 559-568.

Zebracki, K., & Drotar, D. (2008). Pain and activity limitations in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(7), 546-552.

Maatschappelijke participatie bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Welke factoren spelen een rol bij de participatie van patiënten Duchenne spierdystrofie? Hoe kan de zorg bijdragen aan de participatie van patiënten?

Aanbeveling

Neem als zorgprofessional een motiverende en stimulerende houding aan ten aanzien van het duurzaam blijven participeren in activiteiten thuis en buitenshuis met leeftijdsgenoten, ook wanneer de uitdagingen met betrekking tot het vinden en behouden van toekomstperspectief groter worden.

Bied actief ondersteuning in het regelen van de voorwaarden die daarvoor nodig zijn.

Volg patiënt en zijn naasten gedurende de verschillende fases in het leven en stel haalbare participatiedoelen op voor korte termijn en voor lange termijn. Besteed vanaf jonge leeftijd aandacht aan transitie naar adolescentie en volwassenheid. De groeiwijzer kan hierbij als hulpmiddel worden gebruikt.

Voorkom waar mogelijk eenzaamheid door al op jonge leeftijd aandacht te besteden aan het aangaan en onderhouden van vriendschappen. Wees alert op terugval in onderhoud van sociale contacten gedurende de puberteit en bij het verlies van de loopfunctie.

Betrek te allen tijde ouders en naasten; maak gezamenlijk plannen waarbij er rekening gehouden wordt met de belastbaarheid van ouders of naasten.

Bespreek de mogelijkheden en eventuele belemmeringen die er zijn binnen de verschillende ICF-domeinen (bijvoorbeeld wonen, opleiding, werken, sociale contacten, seksualiteit). De volgende aandachtspunten zijn van belang om in kaart te brengen:

1. Aanwezigheid van pijnklachten en vermoeidheid als beperkende factor van participatie.
2. Stemmingsklachten bij patiënten en naasten.
3. Leer- en gedragsproblemen met impact op aangaan van relaties, volgen van opleidingen en het vinden van passend werk en passende dagbesteding.
4. Zelfstandige mobiliteit, deelname (aangepaste) sportactiviteiten ondanks afname fysieke vaardigheden en verminderde belastbaarheid.
5. Omgevingsfactoren zoals gezinsinkomen, vervoer, huisvesting, woonomgeving en de attitude van de omgeving jegens mensen met een beperking.

Start de aanvraag van hulpmiddelen tijdig en proactief op zodat de zelfstandigheid zoveel mogelijk behouden blijft.

Streef naar een goed netwerk met andere stakeholders (gemeente, verzekeringen, sociaal systeem; het maatschappelijke domein), zodat zij waar nodig positief bij kunnen dragen aan het verminderen van belemmeringen binnen omgevingsfactoren.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen studies over participatie gevonden die de zoekvraag beantwoorden. Onder de op basis van titel en abstract geselecteerde studies waren wel enkele studies die in kaart hebben gebracht welke variabelen mogelijk geassocieerd zijn met kwaliteit van leven. Leer- en gedragsproblemen, verlies van ambulante zorg, vermoeidheid, pijn, angst en depressie lijken een negatieve voorspeller te zijn (Pangalila, 2015; Wei, 2015). Ook het gezinsinkomen (Otto, 2017; Wei, 2015), de beschikbaarheid van een gespecialiseerd gezondheidscentrum, de houding van mensen jegens mensen met een beperking en de stress die ouders ervaren is geassocieerd met kwaliteit van leven (Otto, 2017). Elsenbruch (2013) en Grootenhuis (2007) rapporteren beperkingen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven die te maken hebben met verlies van autonomie en sociaal functioneren. Bendixen (2014) vraagt aandacht voor de relatie tussen afname van fysieke vaardigheden, verminderde deelname in activiteiten met leeftijdsgenoten en de relatie met verminderde deelname aan sociale activiteiten gedurende de puberteit.

Het is nog de vraag of de voorspellers voor kwaliteit van leven ook geassocieerd zijn met participatie, en of interveniëren op deze factoren ook bijdraagt aan een betere participatie. Er zijn nog geen gestandaardiseerde bewezen effectieve programma's waarmee participatie bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) effectief verbeterd kan worden. Er zijn enige aanwijzingen dat indien tijdig een powered arondersteuning wordt ingezet een betere participatie in het dagelijkse leven wordt verkregen, en dat dit ook een positief effect kan hebben op zelfvertrouwen (Kumar, 2013). Vervolgonderzoek is nodig, zie ook de gedefinieerde kennislacunes in de bijlagen. In bredere zin is de ervaring van de werkgroep dat het zeer belangrijk is om tijdig voorzieningen in te schakelen die het doen van activiteiten en de zelfstandigheid kunnen bevorderen.

Binnen de internationale richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor het bevorderen van participatie van patiënten met DMD (Birnkranz, 2018; part 1&3). Onze aanbevelingen sluiten hierbij aan.

Indien er beperkingen in de participatie worden opgemerkt, is het belangrijk om patiënten met DMD en hun naasten multidisciplinair te begeleiden in het streven naar optimale participatie, hierbij oog hebbend voor de belastbaarheid van betrokkene en zijn systeem.

Het ligt voor de hand dat eventuele belemmeringen in de participatie zich voordoen binnen de verschillende domeinen van het International Classification of Functioning, Disability and Health model (ICF-model; WHO, 2001). Het is daarom goed om specifiek voor alle domeinen aandacht te hebben, en ook de relatie tussen de domeinen goed scherp te krijgen om de juiste hulp of ondersteuning in te kunnen zetten. Vanuit de medische zorg is er vaak beperkt invloed mogelijk op de omgevingsfactoren. Samenwerking met stakeholders in het maatschappelijk domein is dan ook zeer belangrijk, omdat deze omgevingsfactoren mogelijk door hen wel beïnvloed kunnen worden.

Het is relevant om patiënten en naasten in alle fasen van hun leven te volgen en daarbij passende

participatiedoelen op te stellen, voor de korte- en lange termijn. Aandacht voor transitie naar adolescentie en volwassenheid is een onderdeel daarvan.

De Groeiwijzer en de website www.opeigenbenen.nu zijn waardevolle hulpmiddelen in de begeleiding.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Er zijn momenteel te veel patiënten die niet actief deelnemen aan de maatschappij.

Het is daarom belangrijk dat de zorgverleners de patiënt en zijn systeem actief voorbereiden op de toekomstige functionele beperkingen en de consequenties daarvan op participatie. Een motiverende en stimulerende rol van hulpverleners en de naasten om te blijven participeren in sociale activiteiten ondanks progressieve beperkingen, is gewenst.

Kosten (middelenbeslag)

De werkgroep verwacht niet dat het expliciet aandacht hebben voor de participatie tot hogere of lagere kosten zal leiden. Als de aanbeveling leidt tot de inzet van meer of uitgebreidere interventies, dan is niet bekend of deze interventies kosteneffectief zijn. Wel is bekend dat dit arbeidsintensieve aandachtspunten zijn voor bijvoorbeeld maatschappelijk werker/ergotherapeut. Daarbij moet worden gesteld dat we vanuit de medisch specialistische revalidatie vaak geen invloed kunnen hebben op omgevingsfactoren.

Er zijn vanuit dit aspect echter geen argumenten die van invloed zijn op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In principe is er nu al vaak aandacht voor de participatie van patiënten tijdens de behandeling, er worden dan ook geen problemen met de aanvaardbaarheid verwacht. Wel zal er mogelijk niet in elk consult voldoende tijd beschikbaar zijn om dit onderwerp uitgebreid te bespreken. Ook is het mogelijk dat er door de huidige maatschappelijke ontwikkelingen er meer tijd en energie gevraagd zal worden aan zorgprofessionals om voorzieningen en begeleiding te verkrijgen en mogelijk te maken.

Er worden verder geen bezwaren verwacht met betrekking tot de haalbaarheid en implementatie van de aanbeveling.

Onderbouwing

Achtergrond

Veel patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) ervaren problemen op het gebied van participatie (Bendixen, 2012; Bendixen, 2014; Pangalila, 2015; Rahbek, 2005). Deelname aan 'de maatschappij', en specifiek de deelname aan fysieke en sociale activiteiten en activiteiten buitenhuis, nemen af bij het ouder worden (Bendixen, 2014). Het verkrijgen en in stand houden van participatie in school, werk, relaties, sociale en vrije tijd activiteiten is daarom één van de belangrijkste doelstellingen van een revalidatiebehandeling bij patiënten met DMD. Er is behoefte aan kennis van de determinanten van participatie, zodat waar nodig de revalidatiebehandeling zich hierop kan richten. Er is nu binnen de behandeling veel focus op potentiële determinanten op stoornis niveau, terwijl we weten dat er geen directe relatie is tussen functieniveau en participatie (Imms, 2017).

Conclusies

Er is geen studie gevonden die de zoekvraag beantwoordt, derhalve kan er ook geen conclusie worden geformuleerd.

Samenvatting literatuur

Er is geen studie gevonden die de zoekvraag beantwoordt.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de prognostische factoren voor participatie bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: aanwezigheid van prognostische factoren;

C: afwezigheid van prognostische factoren;

O: werk, deelname aan sport/ hobby activiteiten, participatie, rolfunctioneren.

Interventies

De werkgroep heeft de potentiële aanwezige (I) en afwezige (C) factoren (voorspellers) niet a priori gedefinieerd, maar ging uit van de in de studies beschreven definities en gebruikte afkapwaarden.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte werk, deelname aan sport/hobby activiteiten en sociale participatie voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en rolfunctioneren een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

Participatie: zoals bepaald met een gevalideerde vragenlijst voor het meten van participatie, zoals de Impact op participatie en autonomie (IPA) vragenlijst.

Rolfunctioneren: zoals bepaald met een gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijst.

De werkgroep definieerde niet a priori de overige genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

Bij het beantwoorden van deze vraag is specifiek gezocht naar literatuur die antwoord kan geven op de vraag welke factoren onafhankelijke voorspellers zijn van participatie. Bij voorkeur is dit onderzocht door middel van een multivariable (predictie) model en is het model ook getest op een onafhankelijke patiëntenpopulatie.

In de databases Medline (via OVID) en Cinahl (via Ebsco) is op 20 juni 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies en vergelijkend en niet-vergelijkend observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De

literatuurzoekactie leverde 217 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bendixen, R. M., Senesac, C., Lott, D. J., & Vandenborne, K. (2012). Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health and quality of life outcomes*, 10(1), 43.
- Bendixen, R. M., Lott, D. J., Senesac, C., Mathur, S., & Vandenborne, K. (2014). Participation in daily life activities and its relationship to strength and functional measures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Disability and rehabilitation*, 36(22), 1918-1923.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... & Street, N. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17(3), 251-267. doi:10.1016/S1474422(18)300243.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Colvin, M. K., ... & Naprawa, J. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 17(5), 445-455.
- Elsenbruch, S., Schmid, J., Lutz, S., Geers, B., & Schara, U. (2013). Self-reported quality of life and depressive symptoms in children, adolescents, and adults with Duchenne muscular dystrophy: a cross-sectional survey study. *Neuropediatrics*, 44(05), 257-264.
- Grootenhuis, M. A., De Boone, J., & Van der Kooij, A. J. (2007). Living with muscular dystrophy: health related quality of life consequences for children and adults. *Health and quality of life outcomes*, 5(1), 31.
- Imms, C., Granlund, M., Wilson, P. H., Steenbergen, B., Rosenbaum, P. L., & Gordon, A. M. (2017). Participation, both a means and an end: a conceptual analysis of processes and outcomes in childhood disability. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(1), 16-25.
- Kumar, A., & Phillips, M. F. (2013). Use of powered mobile arm supports by people with neuromuscular conditions. *Journal of rehabilitation research and development*, 50(1), 61.
- Otto, C., Steffensen, B. F., Højberg, A. L., Barkmann, C., Rahbek, J., Ravens-Sieberer, U., ... & Rodger, S. (2017). Predictors of health-related quality of life in boys with Duchenne muscular dystrophy from six European countries. *Journal of neurology*, 264(4), 709-723.
- Pangalila, R. F., Van Den Bos, G. A., Bartels, B., Bergen, M., Stam, H. J., & Roebroek, M. E. (2015). Prevalence of fatigue, pain, and affective disorders in adults with Duchenne muscular dystrophy and their associations with quality of life. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(7), 1242-1247.
- Rahbek, J., Werge, B., Madsen, A., Marquardt, J., Steffensen, B. F., & Jeppesen, J. (2005). Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatric rehabilitation*, 8(1), 17-28.
- Wei, Y., Speechley, K., & Campbell, C. (2015). Health-Related Quality of Life in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: A Review. *Journal of neuromuscular diseases*, 2(3), 313-324.
- World Health Organization (2001). International classification of functioning, disability and health: ICF.

Sociale zelfredzaamheid en sociale participatie bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Hoe kunnen patiënten met Duchenne spierdystrofie het beste gescreend worden op het vlak van sociale zelfredzaamheid en sociale participatie?

Aanbeveling

Besteed in samenspraak met patiënt en/of ouders van jongs af aan aandacht aan de ontwikkeling van sociale zelfredzaamheid en sociale participatie. Daarbij is een multidisciplinaire benadering essentieel, dat wil zeggen betrek hierbij patient, ouders, leerkrachten en (para)medici en psychologen/orthopedagogen.

Wees alert op potentieel belemmerende factoren zoals cognitieve en gedragsaspecten, fysieke afhankelijkheid en belasting van mantelzorgers.

Screen vanaf de leeftijd van 4 jaar en houd rekening met verschillende leeftijdsfasen: kleuterfase, basisschoolperiode, voortgezet onderwijs en transitie naar volwassenheid.

Verwijs door naar een psycholoog/pedagoog bij stagnerende ontwikkeling of behoefte aan nadere specialistische diagnostiek.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de kwaliteit van het bewijs

Er zijn geen studies uitgevoerd waarin de diagnostische accuratesse van vragenlijsten naar sociale zelfredzaamheid en sociale participatie van patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) worden geëvalueerd. Sociale zelfredzaamheid/ participatie is lastig te meten in deze doelgroep. Enerzijds betreft het een relatief kleine patiëntenpopulatie (DMD is een weesziekte). Anderzijds kent de doelgroep een specifiek ontwikkelingsprofiel welke verandert gedurende het beloop van de progressieve ziekte en waarbij verlies van verschillende functies gedurende kindheid, jeugd en jongvolwassenheid centraal staat. Daarnaast is sociale zelfredzaamheid een lastig concept om te meten met vragenlijsten. De studies die gedaan zijn naar redzaamheid zijn op basis van de ICF-CY (International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth) gedaan (Bendixen, 2012). Door de bovenstaande factoren is de kans op een specifiek meetinstrument voor deze groep heel klein en gezien het veranderend profiel is het mogelijk ook lastig is om een generiek meetinstrument te gebruiken.

Er kunnen vier mechanismen onderscheiden worden die de sociale zelfredzaamheid en sociale participatie beïnvloeden:

1. Fysieke afhankelijkheid door de spierdystrofie waarvoor hulpmiddelen en hulp van derden kan worden ingezet. Dit geeft echter afstand (zowel fysiek als psychologisch) tot anderen, wat wederzijds kan gelden. Het vraagt meer inventiviteit van alle partijen en derhalve een hoge mate van kunnen organiseren.
2. Cognitieve aspecten zoals een beperkt leervermogen, autisme, ADHD en obsessief gedrag welke het aangaan van relaties negatief beïnvloeden en derhalve ook sociale zelfredzaamheid en sociale

participaties in de weg kunnen staan (Birnkrant, 2018).

3. De mate van hulp die geleverd wordt door ouders is groot. De verdeling van aandacht over andere gezinsleden staat vaak onder druk. Ouders komen veelal weinig tot een eigen leven toe.
4. Het ontwikkelingsprofiel waarbij jongens en jonge mannen steeds geconfronteerd worden en moeten leren omgaan met verlies van (andere) functies.

Op basis van bovenstaande zal er per fase aandacht moeten zijn voor (het ontwikkelen van) sociale zelfredzaamheid en sociale participatie.

Vroeg ambulante fase:

- In deze fase is het verwerven en aanleren van normale sociale vaardigheden en competenties van belang voor het opbouwen van zelfvertrouwen en autonomie. Daarbij dient nadrukkelijk rekening gehouden te worden met het cognitieve profiel van de jongen met een eventueel beperkt leervermogen alsook de gedragsmatige comorbiditeiten zoals autisme of dwangstoornissen (Hendriksen, 2017).
- Screening en beoordeling van sociale zelfredzaamheid en sociale participatie op jonge leeftijd is aan te bevelen.
- Bespreek met ouders, leerkrachten en (para)medici het belang van een zo gewoon mogelijke ontwikkeling op deze terreinen.

Laat ambulante fase:

- Door beperkingen in loopafstand, vermogen tot zelfstandige transfers en verhoogde vermoeibaarheid kan er een aangeleerde afhankelijkheid ontstaan. Aandacht hiervoor en vroegtijdig organiseren van extra (professionele) hulp is aan te bevelen.

Vroeg non-ambulante fase:

- Leren van het 'zelf hulp vragen' aan meerdere personen inclusief professionals in de zorg is een belangrijke vaardigheid in deze fase die gestimuleerd moet worden in opvoeding, scholing en therapie. In het verlengde daarvan moeten de jongens ook leren wachten; omdat ze zelf niet altijd alles kunnen beïnvloeden is het leren wachten ook een belangrijke ontwikkelingstaak.
- Stimuleren van leeftijdsconforme activiteiten in de vorm van hobby's, culturele activiteiten, concerten etc. Hierbij kan gedacht worden aan ook inzetten van buddy's.
- Aanleren van zelfstandig regelen van activiteiten.

Laat-non-ambulante fase:

- Voortzetten van voorgaande met extra aandacht voor meer personen naast de ouders met wie de jongen/jongeman zelf interacteert.

Het is belangrijk om het doen van leeftijdsconforme activiteiten te stimuleren. De website www.opeigenbenen.nu bevat diverse leeftijdsspecifieke vragenlijsten om zelfstandigheid van kinderen met chronische aandoeningen te bevorderen (onder andere Revalidatie groeijwijzer). Deze groeijwijzer is niet specifiek voor DMD ontwikkeld, hetgeen een aanbeveling voor de toekomst zou kunnen zijn. Voor gebruik van de Groeijwijzer dient benadrukt te worden dat een aantal items ook niet geschikt zijn om in te laten vullen door DMD jongens, omdat voor die items motorische vaardigheden gevraagd worden waarover DMD jongen niet (meer) beschikken. De Groeijwijzer kan wel sturing geven aan het proces van sociale zelfredzaamheid en sociale participatie. Bij het bespreken van leeftijdsconforme activiteiten in de non-ambulante fasen hoort ook seksualiteit besproken te worden.

Het gebruik van hulpmiddelen kan aangepaste zelfstandigheid stimuleren. Denk bijvoorbeeld aan een arm-ondersteuning om te eten en drinken.

Doordat er sprake is van een progressieve ziekten, worden patiënten continu geconfronteerd met verlieservaringen. Het is belangrijk dat er aandacht is voor de emoties die dit oproept.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Tijdens de focusgroepbijeenkomst gaven ouders van jongens met DMD aan dat:

- Jongens/mannen hebben behoefte aan eigen regie. Het is belangrijk dat ze deze regie ook (kunnen) nemen.
- Jongens/mannen ook behoefte hebben aan een eigen leven en eigen geheimen. Het zou wenselijk zijn dat hier (meer) aandacht voor komt en eventueel specifieke begeleidingsprogramma's. De psycholoog kan helpen bij om hiervoor gemotiveerd te blijven.
- DMD heeft ook grote impact op het hele gezin. Heb aandacht voor de ouders (en ook broers en zussen), zorg dat zij hun verhaal kwijt kunnen, gemotiveerd blijven. Broers, zussen, ouders ook de mogelijkheid bieden om met POH GGZ, maatschappelijk werker of psycholoog te praten. Eventueel kan er tijdens de behandeling ook aan ouders worden gevraagd een vragenlijst in te vullen voor henzelf.
- Wijs op mogelijkheid van lotgenotencontact via patiëntenorganisaties.

Voor de ouders zelf is het belangrijk om aandacht te hebben voor elkaar als partner.

Kosten (middelenbeslag)

Het besteden van aandacht aan sociale zelfredzaamheid in consultaire contacten door hulpverleners brengt geen extra kosten met zich mee. Specifieke interventie programma's zouden mogelijk extra kosten kunnen geven, echter nu vinden begeleidingstrajecten reeds plaats op deze specifieke factoren

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Er zijn geen beperkingen te verwachten voor de overige stakeholders.

Haalbaarheid en implementatie

Er zijn wat betreft haalbaarheid geen beperkingen te verwachten. Het belangrijkste aandachtspunt voor implementatie is dat er awareness gecreëerd moet worden bij de betrokken zorgprofessionals om voldoende aandacht te hebben voor sociale zelfredzaamheid en sociale participatie.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er zijn geen studies gevonden. De aanbevelingen komen derhalve op basis van expert opinion en het patiëntperspectief tot stand.

Er zijn vier mechanismen die bij jongens en mannen met Duchenne spierdystrofie (DMD) bijdragen aan moeilijkheden in de sociale zelfredzaamheid en sociale participatie: Fysieke beperkingen, cognitieve beperkingen, betrokkenheid van het gezin en het veranderende ontwikkelings- en functieprofiel. In de vier fases, de vroeg-ambulante, de laat-ambulante, de vroeg non-ambulante en laat non-ambulante fase zal de behoefte verschillend zijn waarbij samenvattend aandacht moet zijn voor:

1. het screenen op cognitieve beperkingen en het stimuleren van sociale vaardigheden waarin ook ouders, leerkrachten en paramedici een rol kunnen spelen.
2. organisatorische belemmeringen ondervangen die door fysieke beperkingen worden veroorzaakt.
3. Het leren van hulp vragen en het stimuleren van leeftijdsconforme activiteiten.
4. Aandacht voor communicatie met het gezin en/of verzorgenden.

De groeiwijzer 'www.opeigenbenen.nu' kan hiervoor handvatten bieden.

Onderbouwing

Achtergrond

Jongens/jonge mannen met Duchenne spierdystrofie (DMD) kunnen om meerdere redenen problemen hebben met sociale zelfredzaamheid en sociale participatie. Door toenemend verlies van spierfunctie, met daaraan gekoppelde rolstoelafhankelijkheid en verlies van armfunctie, en eventuele noodzaak van ademhalingsondersteuning is het toenemend moeilijk en soms zelfs onmogelijk om aan activiteiten buitenshuis deel te nemen. Er is altijd hulp nodig, wat naast emotionele ook belangrijke logistieke en organisatorische problemen kan geven. Daarnaast kan een deel van de jongens en mannen problemen in aangaan van sociale interactie ondervinden door specifieke gedragsstoornissen als ADHD, obsessief gedrag en ASS (autismespectrumstoornis), zoals die bekend zijn als comorbiditeit bij DMD. Tot slot is een deel van de jongens cognitief beperkt en daardoor beperkt in het zelf regelen van het eigen leven. Het blijkt dat er een toenemende sociale isolatie is bij het toenemen van leeftijd en ziekteprogressie. Het is belangrijk om problemen ten aanzien van de sociale zelfredzaamheid en sociale participatie tijdig te kunnen signaleren.

In deze module zijn de onderdelen leren en gedrag niet verder opgenomen. Problemen op deze gebieden (onder andere achterblijven van de cognitieve ontwikkeling, leerproblemen, ADHD en ASS) kunnen belangrijke hersen-gerelateerde comorbiditeit zijn van DMD. Voor meer informatie op dit gebied wordt verwezen naar het Duchenne - Becker expertisecentrum: <https://duchenneexpertisecentrum.nl/>

Conclusies

Er is geen studie gevonden die de zoekvraag beantwoordt, derhalve kan er ook geen conclusie worden geformuleerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische accuratesse van instrumenten die gebruikt kunnen worden voor het in kaart brengen van de sociale zelfredzaamheid en sociale participatie bij jongens/jonge mannen met Duchenne spierdystrofie?

P: patiënten met Duchenne spierdystrofie;

I: vragenlijsten waarmee de sociale zelfredzaamheid/ sociale participatie worden bepaald;

C: -

R: constatering van problemen met betrekking tot de sociale zelfredzaamheid/ sociale participatie door een arts/psycholoog/ pedagoog/ maatschappelijk werker;

O: diagnostische accuratesse (onder andere sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte diagnostische accuratesse voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep vindt het met name van belang dat de instrumenten gericht zijn op de bekende problematiek bij DMD en de hieruit voorkomende beperkingen in sociale zelfredzaamheid en sociale participatie.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en Psycinfo is op 4 februari 2020 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 90 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Onderzoek naar de diagnostische accuratesse van vragenlijsten op het gebied van de sociale zelfredzaamheid/ participatie van patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 8 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 8 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en konden geen studies definitief worden geselecteerd.

Resultaten

Er zijn geen studies gevonden die antwoord geven op de zoekvraag.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bendixen, R. M., Senesac, C., Lott, D. J., & Vandenborne, K. (2012). Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. Health and quality of life outcomes, 10(1), 43.

Birkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Colvin, M. K., ... & Naprawa, J. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 17(5), 445-455.

Hendriksen, R. G., Vles, J. S., Aalbers, M. W., Chin, R. F., & Hendriksen, J. G. (2018). Brain-related comorbidities in boys and men with Duchenne muscular dystrophy: a descriptive study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(3), 488-497.

Randvoorwaarden (organisatie van zorg) bij Duchenne spierdystrofie

(Overkoepelende) inleiding

De zorg voor patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) is op dit moment gericht op het tijdig opsporen van complicaties, het verminderen van pijn en vermoeidheid, het behoud en/of verbeteren van het functioneren, het behoud van zelfstandigheid en het in standhouden van de kwaliteit van leven van de patiënt en diens familie. Om de patiënt goed te begeleiden/behandelen is de inbreng van een groot aantal medisch specialisten en paramedici in verschillende zorginstellingen noodzakelijk. In deze modules worden aanbevelingen gegeven over de coördinatie van het zorgproces, welke zorgprofessionals betrokken zouden moeten worden bij de zorg en wat de rol is van het Duchenne expertisecentrum. Wanneer wordt gesproken over 'de patiënt' wordt bedoeld de patiënt en wanneer van toepassing zijn ouder(s)/ wettelijk vertegenwoordiger(s)/ mantelzorger(s).

Deze module bevat de volgende submodules:

- Coördinator zorgproces.
- Betrokken zorgprofessionals en ziektegerelateerde fasen.
- Consult door Duchenne expertisecentrum (DCN).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Coördinator zorgproces bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wie coördineert het zorgproces bij patiënten met Duchenne spierdystrofie? Wie is voor de patiënt het aanspreekpunt?

Aanbeveling

Introduceer in de diagnostische fase de term coördinator aan de patiënt^[1].

Stem expliciet met de patiënt en de overige (lokale) behandelaars af welke arts de coördinator is. Bij wisseling van coördinator dient de patiënt overgedragen te worden.

Bespreek, indien er twee coördinatoren zijn (behandelfase), met de patiënt wie welk deel van de zorg coördineert. Leg de verdeling duidelijk vast.

Attendeer de patiënt op het belang van de SOS kaart.

[1] Wanneer wordt gesproken over 'de patiënt' wordt bedoeld de patiënt en wanneer van toepassing zijn ouder(s)/ wettelijk vertegenwoordiger(s)/ mantelzorg(er)s).

Overwegingen

Gezien het grote aantal betrokken zorgverleners, vaak in verschillende zorginstellingen, is de werkgroep van mening dat de zorg voor patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) gecoördineerd moet worden door iemand die specifieke expertise heeft op het gebied van DMD, bekend is met de vele aspecten van de ziekte en het DMD-veld goed kent.

De werkgroep adviseert dat expliciet wordt afgestemd met de patiënt en diens wettelijke vertegenwoordigers (hierna alleen patiënt genoemd) en de betrokken (lokale) behandelaars wie de coördinator is. De coördinator van het zorgproces is altijd een behandelend arts, physician assistant of verpleegkundig specialist en hij/zij kan samen met een ondersteunend (gespecialiseerd) verpleegkundige of paramedicus vormgeven aan de coördinatie. In [figuur 1](#) geeft de werkgroep per ziektefase en onderdeel van de behandeling aan welke zorgprofessionals betrokken zijn in de begeleiding van mensen met DMD.

In de behandelfase is er plaats voor twee coördinatoren, één in een universitair NMA-team en één in een regionaal NMA-team in het revalidatiecentrum. De beide coördinatoren, academisch en regionaal, hebben contact met elkaar voor afstemming. De revalidatiearts van het regionale multidisciplinaire NMA-team zal veelal aanspreekpunt zijn voor vragen of problemen die het dagelijks functioneren beïnvloeden, in praktijk werkt deze revalidatiearts hierbij nauw samen met een kinderarts in de regio waar patiënt woont. Vanuit het universitair NMA-team vindt meer een overkoepelende coördinatie plaats van het zorgproces. Hierbij zijn meerdere specialistische disciplines betrokken en wordt specifieke expertise gedeeld. Zie verder [submodule 2](#) behandelfase. Daarnaast kunnen patiënten worden gezien in Duchenne Centrum Nederland (DCN) en zal vanuit

DCN de deelname aan trials worden begeleid (zie [submodule 3](#)).

Van een coördinator worden de volgende acties verwacht:

- Coördinatie van het zorgaanbod, en bewaking van het zorgproces en de kwaliteit daarvan.
- Waar nodig inzetten van diagnostiek, behandeling of begeleiding.
- Signaalfunctie vervullen en naar andere zorgverleners verwijzen indien nodig.
- Een proactieve rol vervullen betreffende het functioneren, de participatie en de psychosociale situatie van de patiënt. Indien nodig en in overleg met de patiënt schakelt de coördinator (para)medische en/of psychosociale zorg in en coördineert hij/zij de verschillende medische adviezen van de betrokken (para)medici.
- Aanspreekpunt zijn voor de patiënt.
- Geven van voorlichting aan de patiënten over het ziektebeeld en over de gevolgen en risico's van interventies.
- Jaarlijks terugkoppeling geven aan de huisarts en andere betrokken zorgverleners.
- Bespreken van het beleid voor medische noodsituaties en introduceer de SOS-kaart die patiënten kunnen gebruiken bij spoedzorg, inclusief de door de patiënt gewenste beperkingen van medische behandelingen (ic-opname, intubatie en beademing, behandeling met antibiotica). Ook dienen er afspraken gemaakt te worden met de patiënt over het reanimatiebeleid. Zo nodig wordt een palliatief team ingeschakeld om de gesprekken hierover te ondersteunen.
- Een overzicht hebben van wat een patiënt aan medicatie, (voedings)supplementen en laxeermiddelen gebruikt.
- In kaart brengen van betrokken instanties, ook school.

Aandachtspunten voor een goed lopend zorgproces zijn:

- Zorgvuldige afstemming en overdracht naar de verschillende locaties waar patiënt gezien wordt.
- Afstemming met coördinator.
- Multidisciplinaire consultvoering zodat de patiënt zo efficiënt mogelijk hun tijd kunnen indelen; zet E-health in daar waar het kan, dit scheelt veel reistijd.
- Inzichtelijk houden voor de patiënt wanneer weer de volgende afspraken zijn, zodat patiënt actief zijn afspraken kan monitoren.
- Paramedische zorgverleners uit eerste lijn en NMA-team stemmen ook onderling af (zie modules '[Fysieke training](#)' en '[Kauw- en slikstoornissen](#)')
- Indien er sprake is van een professioneel thuiszorgteam is het advies dat duidelijk is wie de regie een aansturing heeft van dit team.

Onderbouwing

Achtergrond

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een progressieve aandoening met complexe zorgvragen.

Dat leidt tot de behoefte aan expertise van meerdere medisch specialisten en paramedici. Een patiënt met DMD

wordt vaak begeleid door zowel een spierziekten revalidatieteam als door het universitair NMA-team. Daarnaast is de patiënt vaak onder controle bij een kinderarts, cardioloog en/of longarts van een ziekenhuis in de regio waar hij woont.

Het is van belang dat het duidelijk is, ook naar de eerste lijn (onder andere de huisarts) en andere medische specialisten wie de coördinator is: voor beide groepen behandelaren geldt dat het belangrijk is om duidelijk te krijgen wie de zorg voor patiënten coördineert, en wie voor de patiënt (en wettelijke vertegenwoordigers) het eerste aanspreekpunt is. In deze module wordt dit verder besproken. De werkgroep heeft hierbij drie fases gedefinieerd in het ziektebeloop. Deze zijn de diagnostische fase, de behandelfase en de palliatieve levensfase.

Samenvatting literatuur

Er is geen search uitgevoerd, omdat deze vraag zich moeilijk laat onderzoeken in de literatuur en als dat wel het geval is, de resultaten van onderzoek mogelijk niet van toepassing zullen zijn op de Nederlandse situatie. De uitgangsvraag is daarom beantwoord met behulp van de expertise van de werkgroep, die uit verschillende disciplines bestaat. Hiernaast is ook gebruik gemaakt van de internationale richtlijn (Birnkrant, 2018a; Birnkrant, 2018b; Birnkrant, 2018c).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018 Mar;17(3):251-267. Erratum in: Lancet Neurol. 2018 Apr 4.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018 Apr;17(4):347-361.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):445-455.

Betrokken zorgprofessionals bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Welke zorgprofessionals moeten in de verschillende ziektefasen betrokken worden om optimale zorg aan patiënten met Duchenne spierdystrofie mogelijk te maken en welke taken hebben zij?

Aanbeveling

Diagnostische fase

Voor de kinderneuroloog

Verwijs de patiënt^[1] direct na het stellen van de diagnose naar:

- een revalidatiearts in een regionaal spierziekterevalidatieteam; en
- een NMA-team van het DCN of in één van de vijf andere UMC's; en
- een kinderarts in het lokale ziekenhuis, indien de kindergeneeskunde in het UMC niet het eerste regionale aanspreekpunt is.

Verwijs ouders van een kind met DMD naar een klinisch geneticus bij vragen over prenataal onderzoek en/of het testen van (niet-symptomatische) minderjarige zusjes.

Zorg voor een duidelijke overdracht aan de huisarts indien moeder draagster is of verwijs moeder naar klinisch geneticus indien draagsterschap nog niet bekend is.

Zorg direct voor adequate psychosociale opvang na de diagnosestelling.

Wijs op Duchenne Parent Project en Spierziekten Nederland.

Behandelfase

Overweeg gebruik te maken van E-Health toepassingen.

UMC NMA-team en regionaal spierziekterevalidatieteam

Zorg dat er tweemaal per jaar gestructureerd contact is met patiënt: jaarlijks door het UMC NMA-team en jaarlijks door het regionale spierziekterevalidatieteam, bij voorkeur alternerend.

Stem bij iedere bezoek af met patiënt welke hulpvragen bij de UMC-coördinator danwel de coördinator van het regionale spierziekterevalidatieteam gesteld kunnen worden.

Kinderarts

Monitor bijwerking van medicatie en besteed aandacht aan complicaties van behandelingen.

Revalidatiearts (eventueel naast de acties zoals geformuleerd in submodule 1)

Stel een spierziekterevalidatieteam samen conform het Behandelkader NMA voor kinderen (2019) en volwassenen (2013). Stuur dit spierziekterevalidatieteam aan.

Bereid tijdig de transitiefase van tiener naar jongvolwassene voor.

Zorg voor adequate volwassenzorg met specialistische screening door tenminste cardioloog en longarts/CTB-arts, liefst in multidisciplinair teamverband.

Bespreek tijdig het nut van anticiperende zorg gericht op persoonlijke wensen van de patiënt en zijn naasten (Advanced care planning) en betrek zo nodig de expertise van een palliatief team.

Laatste levensfase

Wees alert op hulpvragen en behandelbare complicaties en schakel gericht zorgverleners in.

Bespreek de wensen van de patiënt en zijn naasten (advanced care planning) en vraag zo nodig hiervoor de expertise van een palliatief team.

Besteed aandacht aan de zorgzwaarte voor mantelzorgers indien de patiënt nog in het (ouderlijk) huis woont.

Informeer de huisarts (de coördinator in de laatste levensfase) over:

- de DMD-gebonden risico's;
- de afspraken met betrekking tot de medische noodsituaties, inclusief de door de patiënt gewenste beperkingen van medische behandelingen (ic-opname, intubatie en beademing, behandeling met antibiotica) en de afspraken over het reanimatiebeleid.

[1] Wanneer wordt gesproken over 'de patiënt' wordt bedoeld de patiënt en wanneer van toepassing zijn

ouder(s)/ wettelijk vertegenwoordiger(s)/ mantelzorger(s).

Overwegingen

Hieronder wordt per ziektefase een overzicht gegeven van de betrokken zorgprofessionals en de acties die moeten worden ingezet. Zie ook [figuur 1](#) in de bijlagen.

Diagnostische fase

De diagnose wordt gesteld door een kinderneuroloog, bij voorkeur een kinderneuroloog met kennis van spierziekten.

De werkgroep raadt aan dat de patiënt na het stellen van de diagnose wordt verwezen naar een revalidatiearts in een regionaal spierziekterevalidatieteam, een universitair NMA-team en een regionale kinderarts. De kinderneuroloog bespreekt met de patiënt en zijn wettelijke vertegenwoordigers (hierna alleen patiënt genoemd) dat zorg bij Duchenne dystrofie (DMD) op drie of vier plekken wordt verzorgd:

1. de dagelijkse zaken vanuit een spierziekterevalidatieteam met specifieke kennis van DMD in de regio waar de patiënt woont, in samenspraak met de eerstelijns therapeuten;
2. overkoepelende jaarlijkse zorg bij een van de UMC's;
3. kinderarts in het regionale ziekenhuis, indien de kindergeneeskunde in het UMC niet het eerste regionale aanspreekpunt is;
4. de huisarts ondersteunt de familie en is aanspreekpunt voor de algemene medische zorg; hij/kan overleggen met de experts op het gebied van DMD afhankelijk van de vraag.

Zoals beschreven wordt in de deelmodule 3 'Consult door Duchenne expertisecentrum' zouden patiënten en zijn verzorgers in het eerste jaar na het stellen van de diagnose ook een consult in het Duchenne Centrum Nederland (DCN) aangeboden moeten krijgen. Kinderen dienen ook in het eerste jaar na de diagnose gescreend te worden op gedrags- en leerproblemen door neuropsycholoog.

De werkgroep adviseert tevens om bij de patiënt de patiëntenorganisaties Duchenne Parent Project en Spierziekten Nederland te introduceren. Daarnaast kunnen ouders behoefte hebben aan psychosociale ondersteuning na het vernemen van de diagnose.

Ouders van een kind met DMD dienen terstond op de hoogte te worden gesteld van de erfelijkheid van de aandoening en de kans op herhaling binnen het gezin of in de familie van moeder. De kinderneuroloog die de diagnose stelt bespreekt dit met de moeder en zorgt voor een schriftelijk advies aan de huisarts van de moeder.

Voor de moeder en zussen van een patiënt met DMD geldt dat zij draagster kunnen zijn, hetgeen implicaties voor hun eigen gezondheid kan hebben. Vrouwen at risk voor draagsterschap kunnen verwezen worden naar een klinisch genetisch centrum in de eigen regio. Als draagsterschap genetisch bevestigd is, hoort de draagster op de hoogte worden gesteld dat zij een (laag) risico heeft op hartproblemen en hiervoor periodieke screening door een cardioloog geïndiceerd is (1x per 5 jaar vanaf volwassen leeftijd danwel wanneer uitslag bekend is). Familieleden met spierklachten kunnen worden verwezen naar een neuromusculair neuroloog.

Het is gebruikelijk dat ouders van een kind met DMD ook verwezen worden naar een klinisch geneticus, wanneer er vragen zijn over prenataal onderzoek en/of het testen van (niet-symptomatische) minderjarige zusjes. Overige volwassen familieleden kunnen via de huisarts verwezen worden voor genetische counseling. De richtlijn 'Informereren van familieleden bij erfelijke aandoeningen' dient gevolgd te worden. Daarnaast kan verwezen worden naar <https://duchenne.nl/hoe-vertel-familie/>.

Behandelfase (zie ook figuur 1); ambulante en non-ambulante

Het principe 'zorg dichtbij als het kan, veraf als het moet' vormt het uitgangspunt. Jaarlijkse vervolfbezoeken kunnen in overleg met de patiënt plaatsvinden in het universitaire NMA-team van het DCN (LUMC en Radboudumc) of in één van de vijf andere UMC's. Deze jaarlijkse bezoeken moeten worden afgestemd met het regionale spierziektevalidatieteam. De contactmomenten moeten worden afgestemd tussen de zorgverleners, bij voorkeur vinden deze bezoeken alternerend plaats, dus om de zes maanden contact met één van de twee teams (lees regionale spierziektevalidatieteam en universitair NMA-team). De werkgroep acht ook afspraken over welk team wat doet een absolute voorwaarde, zodat doublures of omissies in de zorg voorkomen kunnen worden. Een universitair NMA-team kan eventueel beide rollen op zich nemen. Afstemming over de zorg tussen de beide coördinatoren geschiedt jaarlijks of vaker op indicatie en wordt duidelijk vastgelegd.

In overleg met patiënt en zijn naasten kan naast een fysiek consult ook videoconsulten of E-consulten worden overwogen.

De coördinator voor dagelijkse zorg (normaliter de revalidatiearts in het spierziektevalidatieteam), werkt nauw samen met de coördinator van het universitair NMA-team (afhankelijk van locatie en leeftijd van de patiënt kan dit de (kinder)neuroloog of (kinder)revalidatiearts zijn) (zie ook de submodule Coördinator zorgproces). Het universitair NMA-team ziet de patiënt jaarlijks voor follow-up en screening gericht op betrokken orgaansystemen, motorische en psychosociale aspecten.

De kinderneuroloog zal veelal de medicatie starten (zie de module 'Corticosteroiden'). De UMC-coördinator in de behandelfase heeft de taak om bij bijkomende andere medische problemen buiten de jaarlijkse controles om, de patiënt te laten beoordelen door de juiste zorgverleners (zie submodule 1 'Coördinator zorgproces'). Hierbij kan het gaan om bijvoorbeeld, de cardioloog, de longarts danwel de CTB-arts of eventueel andere medische disciplines zoals, orthopedisch chirurg, internist/endocrinoloog, MDL-arts, uroloog, KNO-arts en oogarts met kennis van neuromusculaire aandoeningen.

De revalidatiearts van het regionale spierziektevalidatieteam coördineert de levensloopzorg; hij/zij ondersteunt bij de psychosociale en motorische ontwikkeling, en bij beperkingen als gevolg van de ziekte. Ook stuurt hij/zij het lokale spierziektevalidatieteam aan. In dit team kunnen afhankelijk van de zorgzwaarte, conform beschreven in het "Behandelkader NMA" verschillende paramedici betrokken zijn. Bij DMD zijn over het algemeen de fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist, diëtist, psycholoog, maatschappelijk werker en idealiter een seksuoloog NVVS met deskundigheid op het gebied van/kennis van spierziekten betrokken.

De revalidatiearts van het regionale spierziekteteam besteedt ook aandacht aan de schoolkeuze en aan vroege signalering van eventuele gedrags- en /of leerproblemen. Hierbij wordt een verwijzing overwogen naar het Centrum voor Neurologische Leerstoornissen Kempenhaeghe, onderdeel van DCN.

Het is belangrijk dat er in deze fase aandacht wordt besteed aan de transitiefase van tiener naar jongvolwassene. Hierbij is het ook wenselijk, bij voorkeur in de puberteit/adolescentiefase, om aandacht te besteden aan advanced care planning (comfort zorg) om tijdig in te spelen op de individuele wensen van de patiënt en deze voor te bereiden op de progressie en complicaties van de ziekte. De werkgroep adviseert oog te hebben voor de zorgzwaarte voor mantelzorgers indien de patiënt nog in het (ouderlijk) huis woont.

De transitiefase van tiener naar jongvolwassene moet tijdig worden voorbereid waarin ook aandacht is voor toekomstig wonen en voor de start op de arbeidsmarkt. Continuïteit van zorg is een punt van aandacht na de daadwerkelijke transitie van kind naar volwassen zorg. De werkgroep adviseert om jaarlijks chronische follow up te continueren met de jongere ook als er geen directe hulpvraag is.

Er moet een overdracht naar een spierziekterevalidatieteam voor (jong)volwassenen en zorg door cardioloog, CTB, MDL-arts, endocrinologie binnen de volwassenzorg plaatsvinden.

De werkgroep stelt de volgende onderverdeling in taken van de dagelijkse coördinator en de UMC-coördinator voor:

Taken dagelijkse coördinator (normaal de revalidatiearts uit het regionale spierziekterevalidatieteam):

- Eerste aanspreekpunt zijn voor patiënt en naasten.
- Coördineert de levensloopzorg.
- Ondersteunt bij de psychosociale en motorische ontwikkeling; bij beperkingen als gevolg van de ziekte, besteedt aandacht aan schoolkeuze.
- Stuurt het lokale spierziekterevalidatieteam aan.
- Werkt nauw samen met de regionale kinderarts (die verantwoordelijk is voor generale zorg) alsmede de huisarts bij volwassen patiënten.
- Bij de transitiefase van tiener naar jongvolwassene: Verantwoordelijk voor overdracht naar volwassenzorg.
- Op de hoogte van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen.
- Afstemmen ACP (advanced care planning).

Taken UMC-coördinator:

- Overkoepelende taak.
- Consulterende functie;
- Bespreekt lopende en aankomende trials en wetenschappelijke studies;
- Aansturing van het universitair NMA-team*;
- Indien nodig, initiëren van diagnostiek door andere medisch specialisten met kennis van DMD.
- Bij de transitiefase van tiener naar jongvolwassene: Zorgvuldige overdracht naar medisch specialisten voor (jong)volwassenen in UMC/CTB.

- Afstemmen ACP (advanced care planning).

*Het universitair NMA-team kan ook functioneren als “regionaal spierziektenteam”.

Laatste levensfase

De levensverwachting van patiënten met DMD wordt bepaald door complicaties, meestal cardiologische en ventilatieproblemen. In deze fase is de zorg gericht op het vroeg signaleren van hulpvragen en behandelbare complicaties en het gericht inschakelen van zorgverleners. De werkgroep raadt aan om zogenaamde advanced care planning te bespreken en zo nodig de expertise van een palliatief team in te schakelen.

De werkgroep adviseert oog te hebben voor de zorgzwaarte voor mantelzorgers indien de patiënt nog in het (ouderlijk) huis woont.

De coördinator (de huisarts, in samenwerking met de cardioloog, CTB-arts, revalidatiearts en neuroloog; zie submodule ‘Coördinator zorgproces’) is verantwoordelijk dat het beleid voor medische noodsituaties wordt besproken, inclusief de door patiënt gewenste beperkingen van medische behandelingen (ic-opname, intubatie en beademing, behandeling met antibiotica) en eventuele medisch noodzakelijke beperkingen voor behandeling. Tevens worden afspraken gemaakt met de patiënt over het reanimatiebeleid.

De huisarts biedt patiënten met DMD algemene huisartsgeneeskundige zorg in de laatste levensfase conform de het NHG-Standpunt Huisarts en palliatieve zorg. Daarnaast heeft de huisarts ook een adviesfunctie voor de patiënt.

Knelpunten

Zorg voor volwassen mannen met DMD

De zorg voor volwassen mannen met DMD staat qua organisatie nog in de kinderschoenen. Historisch gezien is een groot deel van deze mannen uit het oog verloren in chronische follow-up en zijn zij niet gewend aan jaarlijkse contactmomenten met spierziekteteams. Een deel van deze patiënten is alleen bekend bij het CTB en of de cardioloog maar niet meer bij een revalidatiecentrum of neuroloog. Bij volwassenen is de huisarts de generalist vaak in het zorgproces.

De werkgroep vindt het wenselijk dat er meer aandacht komt voor deze groep van patiënten > 18 jaar, door middel van multidisciplinaire spreekuren en een coördinator voor de zorg die voor algemene zaken een korte lijn met de huisarts heeft. Tenminste een revalidatiearts van een spierziekteteam voor volwassenen, een cardioloog en longarts/CTB-arts zijn essentieel bij chronische follow-up. Op indicatie zou een beroep gedaan moeten kunnen worden op andere medisch specialisten zoals neuroloog, uroloog, endocrinoloog, MDL-arts en daarnaast ook aandacht voor psychosociale ondersteuning. Het is wenselijk dat de contactmomenten gestructureerd zijn in de zin van jaarlijks planning en tevens flexibel zijn wat betreft het format, desgewenst met behulp van E-health.

Voor de patiënten > 18 jaar is het wenselijk dat met patiënt wordt afgestemd wie de coördinator is van welk deel van de zorg en welke behandelaar aanspreekpunt is voor welke hulpvragen. Tevens dat de overdrachten duidelijk zijn tussen de verschillende behandelaars maar vooral ook naar de huisarts.

Onderbouwing

Achtergrond

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een progressieve aandoening met complexe zorgvragen. Voor het aspect organisatie van zorg worden drie ziektefasen onderscheiden: diagnostische fase, behandelfase en laatste levensfase.

Om de patiënt goed te begeleiden/behandelen is de inbreng van een groot aantal medisch specialisten en paramedici in verschillende zorginstellingen noodzakelijk. De afstemming en de verwijzing gaat soms nog niet optimaal. Er is behoefte aan een overzicht per ziektefase, zodat het duidelijk is wie wanneer betrokken moet worden.

Samenvatting literatuur

Er is geen search uitgevoerd, omdat deze vraag zich moeilijk laat onderzoeken in de literatuur en als dat wel het geval is, de resultaten van onderzoek mogelijk niet van toepassing zullen zijn op de Nederlandse situatie. De uitgangsvraag is daarom beantwoord met behulp van de expertise van de werkgroep, die uit verschillende disciplines bestaat. Hiernaast is ook gebruik gemaakt van de internationale richtlijn (Birnkranz, 2018a; Birnkranz, 2018b; Birnkranz, 2018c).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Birnkranz DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018 Mar;17(3):251-267. Erratum in: Lancet Neurol. 2018 Apr 4.

Birnkranz DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018 Apr;17(4):347-361.

Birnkranz DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):445-455.

Consult door Duchenne expertisecentrum bij Duchenne spierdystrofie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van Duchenne Centrum Nederland bij patiënten met Duchenne spierdystrofie?

Aanbeveling

Bied de patiënt^[1] in het eerste jaar na het stellen van de diagnose en gedurende het gehele ziektebeloop een consult in het DCN aan.

Wijs alle patiënten op de mogelijkheid van registratie in de Dutch Dystrophinopathy Database (DDD) ten behoeve van deelname aan wetenschappelijk onderzoek, waaronder ook klinische trials.

Overweeg de mogelijkheid van een second opinion in het DCN in geval van complexe zorg- en behandelvragen.

[1] Wanneer wordt gesproken over 'de patiënt' wordt bedoeld de patiënt en wanneer van toepassing zijn ouder(s)/ wettelijk vertegenwoordiger(s)/ mantelzorg(er)s).

Overwegingen

In 2016 is er voor DMD een expertisecentrum Duchenne Centrum Nederland (DCN) opgericht, waarin het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), het Radboudumc en het Centrum voor Neurologische Leerstoornissen Kempenhaeghe samenwerken.

De volgende taken zijn bij DCN ondergebracht:

- Beheer van de landelijke registratie voor patiënten met een dystrophinopathie, de Dutch Dystrophinopathy Database (DDD).
- Informeren ten aanzien van lopend en aankomend wetenschappelijk onderzoek, waarbij patiënten actief benaderd kunnen worden voor deelname aan passend wetenschappelijk onderzoek.
- Coördinatie van de landelijke biobank. De landelijke biobank is een samenwerking tussen DCN en de 5 overige UMCs en beheert de longitudinale klinische gegevens en bloed en urine samples verkregen bij de jaarlijkse controles.
- Als expertisecentrum beoogt DCN de kwaliteit van zorg te bevorderen en te bewaken en klinisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland te optimaliseren.
- DCN is aanspreekpunt voor internationale academische en commerciële partners.

De werkgroep adviseert dat alle patiënten met DMD en hun wettelijke vertegenwoordigers (hierna patiënt genoemd) zo snel mogelijk en uiterlijk binnen een jaar na de diagnose een consult wordt aangeboden in het Duchenne Centrum Nederland. De redenen voor bezoek aan het expertisecentrum zijn divers en omvatten onder meer de mogelijkheid van een second opinion, het verschaffen van informatie over de ziekte aan zowel

artsen als patiënten, het beantwoorden van vragen door specialisten met veel ervaring op dit vlak. Hiernaast zullen patiënten en/of hun wettelijk vertegenwoordigers de mogelijkheid krijgen zich te laten registreren in de landelijke database, de DDD. De DDD biedt de mogelijkheid patiënten actief te benaderen voor de mogelijkheid tot deelname aan passend wetenschappelijk onderzoek.

De coördinatie van de multidisciplinaire spreekuren geschiedt via de afdelingen (kinder)neurologie en (kinder)revalidatie van het Radboudumc en de afdeling (kinder)neurologie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Wanneer gewenst, kan er gekozen worden om patiënten jaarlijks terug te zien in het DCN. Het DCN neemt dan tevens op zich de taak van coördinator UMC-spierziekteteam.

Patiëntenzorg geschiedt zoals beschreven in submodule 2, waarbij het uitgangspunt is 'zorg dichtbij als het kan, veraf als het moet'. Het streven is dat patiënten altijd acute zorg kunnen krijgen en in de praktijk is begeleiding in de regio door een spierziekterevalidatieteam in nauwe samenwerking met de andere medisch specialisten en de huisarts meest wenselijk. De werkgroep adviseert dat met patiënt wordt besproken hoe de zorg tussen de verschillende centra onderling wordt afgestemd.

Ook later in het ziektebeloop kan in geval van een specifieke tertiaire hulpvraag of bij verzoek voor een second opinion- verwijzing naar DCN plaatsvinden op verzoek van patiënt of behandelaar.

Onderbouwing

Achtergrond

De Europese Raad heeft in 2009 de lidstaten aanbevolen een strategie op te stellen voor zeldzame ziekten inclusief een oriëntering op expertisecentra. De Stuurgroep Weesgeneesmiddelen heeft dit opgepakt en daaruit is een breed gedragen consultatiedocument (2010 tot 2011) ontstaan. Hierin wordt aanbevolen om toe te werken naar concentratie van zorg voor deze zeldzame aandoeningen door middel van het instellen van een expertisecentrum. Echter, wat precies de rol is van dit expertisecentrum, en hoe dit centrum zich verhoudt tot bijvoorbeeld andere universitaire medische centra en revalidatiecentra met expertise in spierziekten, moet nog verder worden uitgekristalliseerd.

Samenvatting literatuur

Er is geen search uitgevoerd, omdat deze vraag zich moeilijk laat onderzoeken in de literatuur en als dat wel het geval is, de resultaten van onderzoek mogelijk niet van toepassing zullen zijn op de Nederlandse situatie. De uitgangsvraag is daarom beantwoord met behulp van de expertise van de werkgroep, die uit verschillende disciplines bestaat. Hiernaast is ook gebruik gemaakt van de internationale richtlijn (Birnkranz, 2018a; Birnkranz, 2018b; Birnkranz, 2018c).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2021

Laatst geautoriseerd : 12-02-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018 Mar;17(3):251-267. Erratum in: Lancet Neurol. 2018 Apr 4.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018 Apr;17(4):347-361.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):445-455.