

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift wilden we meer inzicht krijgen in de uitdagingen waarmee mensen met Duchenne Spierdystrofie (DMD) tijdens het ziekteverloop worden geconfronteerd en bovenal de impact hiervan op dagelijkse activiteiten en participatie. Het eerste deel van dit proefschrift was gericht op het ontrafelen van aspecten van het ziekteverloop en de impact daarvan op participatie. Het tweede deel was gericht zich op de evaluatie van de huidige zorg. Deze delen samen geven inzicht in hoe mensen met DMD ondersteund kunnen worden bij het optimaliseren van hun participatie.

Deel 1: Inzicht in ziekteverloop en de impact op dagelijkse activiteiten en participatie

In hoofdstuk 2 hebben we de aanwezigheid van een breed scala aan symptomen en nevendagnosen in verschillende stadia van DMD gemeten met behulp van vragenlijsten. Daarnaast hebben we bij de deelnemers ouder dan 16 jaar ook een participatie vragenlijst, de Utrechtse Schaal voor Evaluatie van Revalidatie-Participatie (USER-P) afgenomen en hebben we de correlaties tussen participatie en symptomen onderzocht.

Vierentachtig jongens en mannen met DMD, met een gemiddelde leeftijd van 22 jaar vulden de vragenlijst in. De meeste deelnemers bevonden zich in het late niet-ambulante ziektestadium (LNAS). Een kwart van de deelnemers rapporteerde last te hebben van 18 symptomen of meer. Indien een symptoom aanwezig was, werd de deelnemers gevraagd om op een schaal van 0-10 te scoren of een symptoom hen beperkte in hun dagelijkse activiteiten. De meest voorkomende (> 25%) en beperkende symptomen (score ≥ 4) waren: moeite met hoesten (58%/ 4), koude handen (57%/ 4), contracturen (51%/ 4), stijfheid (49%/ 4), vermoeidheid (40%/ 4), spierpijn (38%/ 4) en laag spraakvolume (33%/ 4). Veel voorkomende nevendagnosen waren hartaandoeningen (14%), gedrag- en of leerproblemen (13%), lage bloeddruk (13%) en artrose (5%). De USER-P werd door 55 mannen ouder dan 16 jaar ingevuld en liet zien dat de mannen zich het meest beperkt voelden in de domeinen: 'vrijtijdsactiviteiten thuis', 'contact met anderen', 'mobiliteit buitenshuis', 'uitgaan' en 'bezoek van/ aan vrienden en familie'. Ondanks deze beperkingen scoorden de deelnemers een hoge tevredenheid op alle domeinen. Wij vonden een negatieve correlatie tussen de USER-P scores en koude handen ($r -0.29$, $P 0.03$), verminderde verstaanbaarheid ($r -0.40$, $P 0.003$), en kauwproblemen ($r -0.33$, $P 0.02$). Deze resultaten benadrukken het belang om in de klinische praktijk een grote verscheidenheid aan symptomen te evalueren en te behandelen. Een groeiend bewustzijn van nieuwe symptomen en nevendagnoses bij mensen met DMD, hun verzorgers en professionals kan de herkenning ervan verbeteren, waardoor preventie en vroegtijdige behandeling mogelijk worden.

Hoofdstuk 3 beschrijft het beloop op langere termijn bij vrouwen met dystrofinopathie die op jonge leeftijd (voor de leeftijd van 16 jaar) al symptomen hadden. Er is tijdens een follow-up visite in 2021 gescreend op cardiovasculaire afwijkingen, neuromusculaire manifestaties, een breed scala aan symptomen, uitdagingen in sociale participatie, de behoefte aan zorg/ ondersteuning en de zorg die zij hebben ontvangen. Van de 12 vrouwen die bij ons

neuromusculaire centrum bekend waren is er een overleden. De andere vrouwen zijn gezien met een gemiddelde follow-up duur van 17.2 jaar (spreiding 1-36 jaar).

Bij 27% van de vrouwen werden hartafwijkingen geconstateerd. De ademhalingsfunctie was verminderd bij 70% van de vrouwen. Vermoeidheid, myalgie, lage rugpijn en artralgie werden gemeld door >55% van de vrouwen. De functionele status varieerde van inspanningsintolerantie tot rolstoelafhankelijkheid. Een groot percentage van de deelnemers meldde beperkingen in deelname aan werk (100%), huishoudelijke taken (100%), sport (90%) en onderwijs (80%). Slechts weinig deelnemers kregen follow-up long- (18%) of revalidatiezorg (27%).

Wij concludeerden dat vrouwen met beginnende dystrofinopathie een breed scala aan beperkingen, co-morbiditeiten, beperkingen in activiteiten en beperkingen in sociale participatie ervaren. Het hele spectrum behoeft meer erkenning en aandacht in de gezondheidszorg. Neuromusculaire en cardiale follow-up zijn onontbeerlijk. Daarnaast is de verwachting dat aanvullende beoordeling van de ademhaling en revalidatiezorg de gezondheidstoestand zullen verbeteren en de dagelijkse activiteiten en participatie zullen ondersteunen.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we het verloop van de BMI bij mensen met DMD tijdens de overgang naar verlies van ambulantie. Daarnaast bekeken wij de invloed van calorie-inname en corticosteroïdengebruik hierop. We maakten hiervoor gebruik van retrospectieve data van twee neuromusculaire centra in Nederland (Radboud universitair medisch centrum en Leids universitair medisch centrum). Er werd data verzameld over lengte, gewicht, calorie intake, corticosteroïden gebruik en verlies van lopen. De lengte en gewicht data werden omgerekend tot BMI-z scores, waarbij de populatie vergeleken werd met de waarden uit de WHO standaard curves.

In de eerste plaats werden de data van het eerste bezoek van alle deelnemers geanalyseerd. Vervolgens werden er discontinue longitudinale analyses toegepast om het beloop van de BMI-z scores te bepalen over de tijd en rond het moment van verlies van ambulantie. Daarnaast werden associaties onderzocht om invloed van calorie inname en corticosteroïden gebruik op de BMI-z scores te onderzoeken.

Gegevens van 790 bezoeken van 159 personen met DMD werden verzameld. De analyses van het eerste bezoek toonden de aanwezigheid van overgewicht en obesitas, die in de ambulante groep 44% en in de niet-ambulante groep 51% bedroeg. In de niet-ambulante groep was het overschrijden van de aanbevolen calorie-inname geassocieerd met hogere BMI-z scores (r 0.36, P = 0.04). Personen die corticosteroïden gebruikten hadden significant hogere BMI-z scores vergeleken met personen die geen corticosteroïden gebruikten (respectievelijk 1.06 en 0.51, P = 0.02). Longitudinale analyses op personen die ambulante waren bij het eerste bezoek toonden een toename van de BMI-z score tijdens de overgang naar de niet-ambulante fase. Calorie-inname en gebruik van corticosteroïden waren niet geassocieerd met de BMI-z scores in de longitudinale analyse. Deze bevindingen benadrukken dat de overgang naar de niet-ambulante fase cruciaal kan zijn voor de

ontwikkeling van overmatige gewichtstoename. Vroegtijdige maatregelen, zoals dieetadvies en een actieve levensstijl - die vóór deze periode beginnen - kunnen bijdragen tot het verminderen van de ontwikkeling van obesitas.

Hoofdstuk 5 zoomt in op het longitudinale verloop van verkorting van de lange vinger flexoren (Flexor Digitorum Profundus, FDP's) bij DMD. Dit is veel voorkomend tijdens de ziekteprogressie van DMD en dit kan leiden tot verminderde handfunctie bij activiteiten zoals typen. Kennis over het longitudinale verloop van FDP verkorting is nodig om de timing en de effectiviteit van preventieve maatregelen te evalueren. We gebruikten retrospectieve, longitudinale, multicenter data die werden verzameld tussen 2014 en 2022 om het beloop van de FDP verkorting tijdens verschillende ziektestadia te onderzoeken. De FDP lengte werd gemeten met behulp van goniometrie en de grove motoriek werd beoordeeld met behulp van de Brooke score. Longitudinale mixed model analyses werden gebruikt om het verloop van de FDP uitkomst te beschrijven en de symmetrie in beide handen te onderzoeken. Data over 534 bezoeken van 197 mannen (leeftijdsgroep 4-48 jaar) toonden aan dat in de ambulante stadia de FDP lengte binnen een normaal bereik lag. De gemiddelde afname van de FDP uitkomst is 3,5 graden per jaar, waarbij de grootste afname werd gezien in Brooke 5 (>15 graden per jaar). In Brooke 4 was 41% van de FDP uitkomst <40 graden, wat een geaccepteerde drempel is waaronder precisietaken moeilijker uit te voeren zijn. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen rechts en links. Deze resultaten ondersteunen de overweging van preventieve maatregelen om verkorting van de FDP's te vertragen bij personen met DMD die overgaan naar een Brooke-schaal van 4 of hoger. Bovendien is de natuurlijke historie van de FDP-uitkomst vastgesteld, wat een basis biedt om (preventieve) interventies te evalueren.

Deel 2: Evaluatie van bestaande interventies en hun effect op het ziekteverloop

Hoofdstuk 6 evalueert of het Nederlandse zorgaanbod voor mensen met DMD voldoet aan de internationale DMD richtlijnen die in 2010 zijn gepubliceerd. Dit onderzoek was een gecombineerd project met het in hoofdstuk 2 beschreven onderzoek, waarbij een vragenlijst werd gebruikt met aanvullende vragen over gezondheidstoestand, bezoeken aan zorgverleners, klinische tests en beoordelingen, therapie, medicatiegebruik en toegang tot medische hulpmiddelen. Van de 84 mannen met DMD die de vragenlijst hebben ingevuld, voldeed de meerderheid aan de aanbevolen bezoekfrequentie aan een neuromusculair specialist en een cardioloog. Voor het bezoek aan de longarts was dit in de non-ambulante suboptimaal. Daarnaast is er verbetering mogelijk voor het monitoren van bijwerkingen van corticosteroiden gebruik en het neuromusculaire onderzoek in de non-ambulante fase. Het verstrekken van informatie over de aandoening DMD werd als voldoende ervaren en de deelnemers waren tevreden over de ontvangen zorg. In Nederland wordt gewerkt met een shared care systeem, dit vereist laagdrempelige communicatie tussen zorgverleners van verschillende centra en een duidelijke verdeling van verantwoordelijkheden, juist in de non-ambulante fase. Door goed gebruik te maken van het shared care systeem kan de compliance aan de richtlijnen in de toekomst nog verder verbeteren.

In **hoofdstuk 7** onderzochten wij de therapietrouw en de factoren die van invloed zijn op het dragen van handorthesen, die zijn voorgeschreven om de verkorting van de lange vinger flexoren (flexor digitorum profundus, FDPs) te vertragen. In de volwassen DMD-populatie komt verkorting van de FDP veel voor, wat een afname van de hand- en polsfunctie mede veroorzaakt, met name het strekken van de pols en uitvoeren van precieze taken wordt hierdoor belemmerd. In deze studie hebben wij op de eerste plaats medische dossiers van volwassenen met DMD retrospectief geëvalueerd om de therapietrouw bij het dragen van handorthesen te onderzoeken. Ten tweede hebben we 7 mannen met DMD geïnterviewd die handorthesen voorgeschreven kregen, en tot slot hebben we bij deze mannen de D-QUEST afgenomen. Dit is een gevalideerde vragenlijst om de tevredenheid met hulpmiddelen en het aanpassingsproces te evalueren. Van de 65 geanalyseerde medische dossiers werden 48 deelnemers geadviseerd om orthesen te dragen. Slechts bij 37,5% lukt dit ook op regelmatige basis. Uit kwalitatieve data-analyses van de interviews met de volwassen mannen met DMD en hun verzorgers kwamen de volgende thema's naar voren rondom therapietrouw:

- 1) Motivatie: het is voor de meesten van hen bekend dat het op termijn een behoud van handfunctie oplevert, dit is *de* reden om wel therapie trouw te willen zijn.
- 2) Barrières: ongemak, pijn, belemmeringen in handfunctie tijdens het dragen, een groot aantal 'verplichte' zorginterventies waardoor dit weer een extra handeling wordt op een al tijdrovend ritueel.
- 3) Ondersteunende factoren: goede pasvorm, gepersonaliseerd draagschema, lichter materiaal, huidbescherming.
- 4) Aanpasproces: de deelnemers zochten niet snel hulp als er barrières opdoken, maar geven aan wel tevreden te zijn.

Deze bevindingen werden bevestigd door de resultaten van de D-QUEST. Wij concludeerden dat de deelnemers gemotiveerd waren om handorthesen te dragen en zich goed bewust waren van het doel ervan. De resultaten identificeren redenen om te stoppen met het dragen van orthesen. Er werden haalbare aanbevelingen geformuleerd, zoals het gebruik van flexibel materiaal, behoud van enige functie tijdens het dragen van de orthesen, een gepersonaliseerd draagschema en vaste evaluatiepunten.

Hoofdstuk 8 was de eerste studie die ook ossale orthopedische ingrepen evalueert inzake het behandelen van voetdeformiteiten bij mensen met DMD in de niet-ambulante fase.

We hebben een exploratieve retrospectieve studie uitgevoerd, waarbij gegevens over indicatie, equinus- en varus deformiteit voor - en na de ingreep, wondgenezingsproblemen, pijn, oedeem en lange termijn uitkomsten werden verzameld uit medische dossiers. Weke delen ingrepen werden vergeleken met ossale ingrepen. Er werden 169 bezoeken geanalyseerd van 18 niet-ambulante personen met DMD, waarbij 32 orthopedische interventies werden verricht (23 ingrepen weke delen, 9 ossale ingrepen). 'Een goede positie van de voeten op de voetsteun' was de meest voorkomende chirurgische indicatie, gevolgd door 'pijn'. Ossale ingrepen werden uitgevoerd bij personen die gemiddeld ouder waren en

waarbij de voetdeformiteiten meer rigide waren dan de personen in de groep die weke delen interventies onderging. Direct postoperatief werden rest deformiteiten gerapporteerd na weke delen interventies (18 %), niet in de ossale interventie groep. Pijn en oedeem waren veel voorkomende complicaties, met name na ossale interventies. Longitudinale follow-up toonde aan dat chirurgische interventies een neutrale voetstand kon verzorgen voor gemiddeld meer dan 3 jaar. Recidiverende voetdeformiteiten kwamen voor, met name de varus deformiteit, met name na ossale interventie.

Deze exploratieve resultaten laat zien dat op lange termijn weke delen interventies een gunstigere uitkomst hebben ten opzichte van ossale ingrepen, gelet op recidiverende varus deformiteiten en langer aanhouden van pijn en oedeem. Het is belangrijk om een weke delen interventie te overwegen op het moment dat de deformiteiten nog (deels) corrigeerbaar zijn, om de noodzaak voor een ossale correctie voor te zijn. Bovendien pijnbestrijding en oedeempreventie standaard meegenomen worden bij het overwegen van chirurgische voetcorrecties. Om de voor- en nadelen van enkel- en voetchirurgie verder in kaart te brengen is meer toekomstig onderzoek nodig, waarbij ook gekeken wordt naar door de patiënt gerapporteerde uitkomsten en evaluatie van het behalen van de initiële indicatie.