

Besser spät als nie? Vorteile einer frühen Diagnostik und Therapie endokrinologischer Begleiterkrankungen für die Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne

J. HÖPPNER¹, C. KÖHLER^{1,2}, M. KLEBER², T. LÜCKE^{1,2}, C. GRASEMANN^{1,2}

¹ Centrum für Seltene Erkrankungen der Ruhr Universität und der Universität Witten/Herdecke, Abteilung für Seltene Erkrankungen an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital Bochum, Bochum

² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Zusammenfassung

Die Duchenne-Muskeldystrophie ist eine seltene, klinisch durch progrediente Muskelschwäche charakterisierte, X-chromosomal vererbte unheilbare Erkrankung. Im Verlauf der Erkrankung und der Therapie mit Glukokortikoiden treten bei nahezu allen Patienten osteologische und hormonelle Begleiterkrankungen auf, die einer spezialisierten Versorgung und Behandlung bedürfen. Zu den häufigsten osteologisch-endokrinologischen Begleiterkrankungen bei DMD zählen: Osteoporose, Kleinwuchs, Pubertas tarda und eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Eine frühzeitige und vollständige Diagnostik und rechtzeitige Therapie, insbesondere der gonadotropen Achse und des Knochenstoffwechsels, können entscheidend für die Vermeidung von Frakturen und damit einhergehenden Verlust der Lebensqualität sein.

Das Angebot einer spezialisierten Hormon-Sprechstunde für Patienten mit DMD ab dem Schulalter erscheint deshalb gerechtfertigt und notwendig.

Schlüsselwörter

DMD, Osteoporose, Pubertät, Kleinwuchs, Addison

Better late than never? Patients with Muscular Dystrophy Duchenne benefit from early Detection and Treatment of Endocrine Comorbidities

Abstract

Duchenne muscular dystrophy is a rare X-linked disease, clinically characterized by progressive muscular weakness. In the course of the disease and the therapy with glucocorticoids, almost all patients develop osteoporosis and endocrine disorders which require proactive specialized care and treatment. The most common endocrine comorbidities in DMD are osteoporosis, short stature, pubertas tarda, and a secondary adrenocortical insufficiency. Early and thorough diagnosis and timely therapy, especially of the delayed pubertal development and disorders of bone metabolism, are crucial to prevent pathological fractures and the associated morbidity and loss of quality of life.

A specialized endocrine consultation/clinic for patients with DMD starting at school-age seems therefore justified and necessary.

Key words

DMD, Puberty, Osteoporosis, Short Stature, fractures

Bibliography

Neuropaediatric 2020; 19: 69–75, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine seltene, X-chromosomal vererbte

Erkrankung mit progressiver Muskelschwäche und progredientem Verlauf. Basierend auf Veränderungen im Dystrophin-Gen (xP21.2) kommt es zu einem Verlust des Proteins Dystrophin und somit zur Destabilisierung der Myozyten. In Folge der degenerativen und reparativen Prozesse und den damit verbundenen entzündlichen Veränderungen kommt es zu fibrotisch-fettiger Umwandlung des Muskelgewebes [1, 2].

Erkrankte Jungen zeigen erste Zeichen einer Muskelschwäche in der frühen Kindheit. Ohne Therapie verlieren die Kinder durchschnittlich im Alter von 13 Jahren die Gehfähigkeit und sind in der Folge auf die Nutzung eines Rollstuhls und im Weiteren auch auf unterstützende Beatmungstherapie angewiesen [3].

Der Goldstandard der pharmakologischen Therapie der DMD besteht im Einsatz von Glukokortikoiden (GCs) [4–6]. Die Therapie sollte bei Kindern mit DMD im Alter von 4 Jahren oder älter, deren motorische Fertigkeiten ein Plateau erreicht haben oder sich allmählich verschlechtern, begonnen werden [7]. Für GCs konnten positive Auswirkungen auf die Verbesserung der Motorik [4] und der Lungenfunktion [8], sowie eine Verringerung des Skoliose-Risikos [9], eine Verzögerung des Verlustes der Beweglichkeit und möglicherweise eine Verzögerung des Fortschreitens der Kardiomyopathie [10] und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens [11] gezeigt werden. Neben den positiven Effekten der GCs, zeigen diese zum Teil erhebliche Nebenwirkungen, insbesondere das hormonelle System betreffend, die wiederum proaktive Maßnahmen und Therapien erforderlich machen [7, 12, 13].

Zu den häufigen osteologisch-endo-krinologischen Begleiterkrankungen bei DMD zählen:

- Osteoporose mit erhöhter Frakturierung
- Kleinwuchs
- Pubertas tarda
- Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Während die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz als Folge einer GC-Therapie entsteht, ist eine eindeutige pathophysiologische Zuordnung der anderen Begleiterkrankungen schwierig. Unerwünschte Nebenwirkungen der GC-Therapie zum einen und der natürliche Verlauf der Erkrankung zum anderen, spielen für die Entstehung von Kleinwuchs und Osteoporose eine Rolle. Die verzögerte Pubertätsentwicklung ist vermutlich eine Nebenwirkung der Glukokortikoidtherapie.

Die Beeinträchtigung der Patienten durch die verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen ist individuell sehr unterschiedlich. In welchem Ausmaß die Jugendlichen und jungen Erwachsenen emotional durch Kleinwuchs und späten/ausbleibenden Pubertätseintritt beeinträchtigt werden ist nicht ausreichend untersucht. Die Zunahme der Morbidität, das Auftreten von (chronischen) Schmerzen und der Verlust der Lebensqualität durch rezidivierende, osteoporotische Frakturen ist aber erheblich [14]. Darüber hinaus kommt es in der Folge von Frakturen zu rascher und weiterführender Immobilisation mit häufig weiterer, dauerhafter Verschlechterung der Mobilität [15]. Es bedarf daher eines stringenten Konzeptes zur frühzeitigen Diagnostik und Intervention bei Osteoporose, um die gravierenden Folgen von osteoporotischen Frakturen frühestmöglich abzuwenden bzw. zu therapieren.

Die hier dargestellten Aspekte orientieren sich im Wesentlichen an den 2018 in Lancet publizierten Empfehlungen aus dem Übersichtsartikel von Birnkrant et al. zur Diagnose und Management der Duchenne Muskeldystrophie [6] und dienen als Leitstruktur zur endokrinologischen Mitbetreuung von Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie auch am Standort Bochum. Im folgenden werden die bekannten osteologisch-endokrinologischen Begleiterkrankungen, die bei der Behandlung von Jungen und jungen Erwachsenen mit DMD auftreten können, beschrieben und eine Handlungsempfehlung für die Praxis gegeben. In diesem Kontext sei auch auf die europäische Stellungnahme zum Thema Knochen-schützende Behandlung bei Duchenne Muskeldystrophie aus 2018 hingewiesen [38].

Osteoporose

Definition

Die Osteoporose im Erwachsenenalter wird als eine Knochendichte die 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert der Dual-Emissions-Röntgenabsorptionsmessung (DXA) liegt definiert [16]. Bei pädiatrischen Patienten, bzw. Patienten im Wachstum, gilt eine abweichende Definition: gefordert sind mindestens zwei pathologische Frakturen, sowie ein niedriger Knochenmineralgehalt oder eine niedrige Knochendichte [16, 17].

Eine zunehmende Osteoporose ist bei Patienten mit DMD nahezu regelhaft beschrieben und aufgrund der resultierenden Frakturen verantwortlich für eine Einschränkung der Lebensqualität. Gerade nicht-entdeckte Wirbelkörperfrakturen und Mikrofrakturen führen bei rollstuhlpflichtigen Patienten zu einer erheblichen und belastenden Schmerzsymptomatik. In Ausgabe 01/2020 dieser Zeitschrift berichten Janisch et al., dass Schmerzen ein häufig berichtetes Symptom bei Patienten mit DMD sind [18].

Die osteoporotischen Veränderungen bei DMD sind sicher multifaktorieller Genese: Neben dem fehlenden anabolen Stimulus der Sexualhormone aufgrund einer **verzögerten Pubertät** ([19-22]), trägt die (zunehmende) **Immobilisierung** stark zum Verlust der Knochenstärke bei. Unter diesem Gesichtspunkt ist eine GC Therapie mit dem Ziel des Erhaltens der Gehfähigkeit eine knochen-protective Therapie, wiewohl **Glukokortikoide** gemeinhin als ‚knochenschädliche‘ Medikamente bekannt sind. Unter einer GC Therapie kommt es zu einer erhöhten Apoptose-Rate von Osteoblasten und, bei längerer Gabe, auch zu vermehrter Resorption von Knochen durch Stimulation von Osteoklasten [23-26].

Diagnostik

Zur Überwachung und Diagnostik der Knochengesundheit ist die Identifizierung von Knochenbrüchen, vor allem von Wirbelkörpern aber auch von Röhrenknochen von besonderer Bedeutung [27]. Einige Patienten mit Wirbelkörperbrüchen bleiben schmerzfrei, daher ist es angezeigt, alle Patienten, die unter Glukokortikoidtherapie stehen, mit einer regelmäßigen Bildgebung der Wirbelsäule zu überwachen [28]. Zusätzlich wird eine jährliche Bestimmung der Knochendichte mittels DXA-Scan empfohlen [27], bei Kindern unter Verwendung der alters- und größenadjustierte Z-Werte [29, 30].

Prophylaxe und Therapie

Bewegung, Krankengymnastik und Sturzprophylaxe: Sowohl bei vorhandener

Geh- und Stehfähigkeit, aber auch bei immobilisierten Patienten kommt der Krankengymnastik inkl. Sturz- und Schmerzprophylaxe eine wichtige Bedeutung zu, auch wenn Krankengymnastik allein die Entwicklung der Osteoporose nicht verhindern kann. Proaktive Beratung und Veränderungen der häuslichen Umgebung können das Risiko von Frakturen verringern [27].

Ernährung: Eine ausreichende Aufnahme von Calcium über die Nahrung ist in Form von Milchprodukten und anderen kalziumreichen Lebensmitteln in der Regel gegeben. Eine Supplementation mit Calcium ist nur in Ausnahmefällen bei calciumarmer Ernährung oder Bisphosphonat Therapie notwendig und sollte insbesondere bei gleichzeitiger Therapie mit Vitamin-D3 sorgfältig abgewogen werden, um Hypercalcämien mit dem Risiko einer Nierenschädigung zu vermeiden. Im Rahmen einer Ernährungsberatung sollte auch eine regelmäßige Erfassung der nutritiven Calcium- und Vitamin-D Aufnahme und ggf. Ernährungsumstellung erfolgen.

Vitamin-D: In den Sommermonaten wird eine moderate Sonnenexposition zur Bildung von Vitamin-D empfohlen. Darüberhinaus sollte eine Vitamin-D-Supplementierung mit (500 -) 1000 IE Vitamin-D /Tag bei erniedrigten 25 OH-Vitamin-D Spiegel ($<30\text{ng/mL}$) und während der Wintermonate erwogen werden.

Bisphosphonate: Frakturen der Wirbelkörper oder langen Röhrenknochen stellen in der Regel die Indikation für den Beginn einer Behandlung mit Bisphosphonaten dar. Bisphosphonate gelten als First-Line-Therapie. Im Kindes- und Jugendalter werden verschiedene Präparate (Pamidronsäure, Zoledronsäure, Nedronsäure) nahezu immer intravenös im Rahmen einer sog. Off-Label Behandlung verabreicht [27]. Anzumerken ist, dass auch asymptotische Wirbelkörperfrakturen, die im Rahmen einer routinemäßigen durchgeführten Bildgebung der Wirbelsäule detektiert werden, eine Indikation zur Behandlung darstellen [27, 31]. Die Therapie sollte durch einen mit der Behandlungsform vertrauten Arzt/Zentrum gesteuert werden.

Kleinwuchs und eingeschränktes Längenwachstum

Kleinwuchs, definiert als eine Körperlänge unterhalb der 2. Standardabweichung der alters- und geschlechtsentsprechenden Norm, ist ein häufiges Symptom bei Jungen mit DMD und wird auch bei GC-naiven DMD-Patienten beobachtet

Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der osteologisch-endokrinologischen Begleiterkrankungen bei Duchenne Muskeldystrophie (modifiziert nach Birnkrant et al. 2018)

Osteoporose	<p>Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mind. jährliche Bestimmung von Calcium- und Vitamin D Status und PTH • Erfassung der Aufnahme von Calcium über die Nahrung² • Jährliche Seitenaufnahme der Wirbelsäure ab 10. LJ oder ab Verlust der Gehfähigkeit (früherer Zeitpunkt) • Möglichst jährliche Bestimmung der Knochendichte mittels DXA¹ <p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitgerechte Behandlung einer Pubertas Tarda s. u. • Krankengymnastik inkl. Sturzprohylaxe • Vitamin-D-Supplementierung bei Mangel und während der Wintermonate • Bei Nachweis von Frakturen: Start Bisphosphonat-Therapie
Kleinwuchs	<p>Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-monatliche Bestimmung von Stehhöhe und Armspanne als nicht-stehendes Wachstumsmaß • Bei Längenwachstums von <4cm / Jahr oder eine Körperlänge kleiner 2 SDS: Mitbehandlung durch pädiatrische Endokrinologie erwägen <p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwierig • niedrigdosierte Testosteron Substitution bei später Pubertätsentwicklung (s.u.)
Pubertas tarda	<p>Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-monatliche klinische Beurteilung der Pubertätsentwicklung ab 10. LJ • ausbleibende Pubertätsentwicklung mit 14 Jahren: Überweisung in pädiatrische Endokrinologie <p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosteronsubstitution bei ausbleibender/nicht voranschreitender Pubertätsentwicklung³

1 unter Verwendung alters- und größenadjustierter Z-Werte

2 ggf. Unterstützung durch Ernährungsberatung

3 kann ab dem 12. Lebensjahr erwogen werden

Abb. 1: Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der osteologisch-endokrinologischen Begleiterkrankungen bei Duchenne Muskeldystrophie (modifiziert nach Birnkrant et al. 2018)

[32]. Jungen mit DMD haben bereits in den ersten Lebensjahren eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit und erreichen im Mittel eine Endlänge die 1 SDS unter der erwarteten Endlänge liegt. Auch dem eingeschränkten Längenwachstum liegen vermutlich multifaktorielle Ursachen zugrunde: Neben der **Erkrankung** selbst tragen die häufig **verzögerte Pubertätsentwicklung** (s.u.) mit Ausbleiben des pubertären Wachstumsschubes sowie die negativen Effekte einer Glukokorti-

koidtherapie auf die **Wachstumsfuge** bei [21, 32, 33]. Zusätzlich können die geringe körperliche Aktivität und die damit verbundene reduzierte Knochenbelastung (und vice versa) zu einer Einschränkung des linearen Knochenwachstum beitragen und werden durch einen gestörten Knochenstoffwechsel noch verschärft [32].

Diagnostik

Zur Bestimmung der Körpergröße sollte die Stehhöhe und als nicht-stehende

Wachstumsmaße die Sitzhöhe und die Armspanne (möglich auch: Ellenlänge, Schienbeinlänge, Kniehöhe) alle sechs Monate gemessen werden. Nicht-stehende Maße erlauben eine Wachstumsbeurteilung, wenn die Beweglichkeit verloren gegangen ist [6]. Zur Beurteilung der Körperlänge ist neben der Wachstumsgeschwindigkeit und dem individuellen Verlauf auch der genetische Zielgrößenbereich, der sich aufgrund der elterlichen Körperlängen ergibt, von Bedeutung.

Management

Bei einem Abfall des jährlichen Längenwachstums von <4 cm oder eine Körperlänge kleiner 2 SDS empfiehlt sich die Überweisung an eine pädiatrische Endokrinologie zur Mit- und Verlaufsbeurteilung [6]. Eine Behandlung des Kleinwuchses bei DMD ist schwierig und häufig nicht möglich.

Der Einsatz von rekombinantem Wachstumshormon für Jungen mit DMD ist möglicherweise in Einzelfällen sinnvoll [34].

Verzögerte Pubertät

Ein verzögerter Pubertätseintritt (Pubertas tarda) auf dem Boden eines hypogonadotropen Hypogonadismus ist bei Jungen mit DMD ein häufig beobachtetes Phänomen, das am ehesten auf einer Störung der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse durch die GC Therapie beruht [20, 21, 26]. Aufgrund des positiven Einflusses der Pubertät auf das Längenwachstum hat der späte oder fehlende Pubertätseintritt ungünstige Auswirkungen auf den ggf. schon bestehenden Kleinwuchs. Der darüberhinaus bestehende relative Testosteronmangel beeinträchtigt den Knochenstoffwechsel und begünstigt so die Entwicklung der Osteoporose [19–22]. Eine akkurate Diagnostik und frühzeitige Therapie der Pubertas tarda ist daher bei Patienten mit DMD möglichst anzustreben.

Diagnostik

Die Pubertätsentwicklung sollte ab dem Alter von neun Jahren alle sechs Monate beurteilt werden. Bei langsamer oder fehlender Pubertätsentwicklung bis zum Alter von 14 Jahren sollte eine Überweisung an eine Kinderendokrinologie erfolgen, mit angeschlossenem pädiatrischen Hormonlabor. Außerdem sollte eine Röntgenaufnahme der linken Hand zur Feststellung des Knochenalters in Betracht gezogen werden [6].

Therapie

Testosteron-Substitution: Eine Substitutionstherapie mit Testosteron wird bei

Vorliegen eines hypogonadotropen Hypogonadismus bei Patienten ab 14 Jahren empfohlen und kann bei Jungen ab dem 12. Lebensjahr erwogen werden [6]. Diese Empfehlungen beruhen auf einer Expertenempfehlung und weichen von den sonst üblichen Behandlungsempfehlungen bei Pubertas tarda ab.

Veröffentlichte Daten zur Verwendung von Testosteron zur Behandlung von Hypogonadismus bei DMD sind beschränkt. Im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie von *Fenichel et al.* wurden 51 Jungen mit DMD auf entweder Oxandrolon (ein synthetisches Testosteron-Derivat) oder Placebo randomisiert und die Wirkung auf die Muskelkraft untersucht. Obwohl sich keine signifikanten Veränderung bei der manuellen Muskelkraft zeigten, fand sich eine geringe (aber signifikante) Verbesserung bei quantitativen Muskeltests über einen Zeitraum von 6 Monaten in der behandelten Gruppe und die durchschnittliche Zunahme der Körpergröße war in der Oxandrolon-Gruppe um 1,6 cm größer, verglichen mit der Placebo-Gruppe [35]. Eine retrospektive Studie mit 14 Jungen, berichtete über eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit und hohe Patientenzufriedenheit [26].

Testosteron kann intramuskulär (i.m.) oder transdermal verabreicht werden. Die intramuskuläre Injektion von Testosteronestern [36] ist am besten untersucht, jedoch wählen gerade Patienten mit Muskeldystrophie häufig eine transdermale Applikation. Die Testosterondosen werden anfangs niedrig gewählt und sollten durch einen pädiatrischen Endokrinologen gesteuert werden. Kontrollen des Testosteron-Spiegels und der Herzfunktion sollen regelmäßig erfolgen. [6].

Nebennierenrindeninsuffizienz

Die sekundäre Insuffizienz der Nebennierenrinde stellt eine endokrinologische Begleitkomplikation bei DMD mit potentiell tödlichen Komplikationen dar [6]. Aufgrund der in der Regel langdauernden und hochdosierten Gabe von exogenen Glukokortikoiden bei DMD kommt es zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Sowohl ein abruptes oder zu schnelles Absetzen der GC oder eine ausgeprägte Stresssituation (schwere Erkrankung) kann zu Symptomen einer akuten Nebenniereninsuffizienz mit u. U. lebensbedrohlichem Verlauf (Addison-Krise) führen [37]. Im Falle von akuter Krankheit, Trauma oder bevorstehender Operation ist deshalb eine sog. Stress-Dosierung der GC Therapie erforderlich [6].

Zusammenfassung

Die Behandlung der Begleiterkrankungen von Patienten mit DMD ist komplex und erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Aufgrund der Vielzahl der mitbetroffenen hormonellen Systeme empfiehlt sich eine Mitbetreuung der Patienten durch pädiatrische Endokrinologen ab dem Schulalter, jedoch spätestens ab einem Alter von 12 Jahren.

Besonderer Bedeutung kommt der Prävention von Frakturen bei Kindern und Jugendlichen mit DMD zu. Hierzu sind der Erhalt der Mobilität, die regelmäßige Durchführung von Krankengymnastik, eine zeitgerechte Pubertätsinduktion/bzw. Unterstützung der Pubertätsentwicklung und die umgehende Aufnahme einer Bisphosphonattherapie bei Auftreten von Frakturen von besonderer Bedeutung. Zur Überwachung der Knochengesundheit werden regelmäßige Aufnahmen der Wirbelsäule, sowie jährliche DXA-Scans empfohlen. Eine primäre Substitution von Calcium wird nicht empfohlen, die Gabe von Vitamin-D während der Wintermonate sollte allerdings erwogen werden. Ebenso kann eine Ernährungsberatung sinnvoll sein.

Eine regelmäßige endokrinologische Vorstellung der Jungen und Jugendlichen mit DMD sollte der Überprüfung des Längenwachstums, der Pubertätsentwicklung, der Funktion der Nebennierenrinde bei Änderung der GC-Therapie oder bei Substitutionsbedarf sowie der Überwachung des Glukosestoffwechsels dienen. Das Therapiemonitoring bei Einsatz von Vitamin-D, Testosteron oder Bisphosphonaten sollte halbjährlich durch enge Zusammenarbeit der pädiatrischen Neuropädiatrie und Endokrinologie erfolgen.

Quellen

1. Emery, A.E., The muscular dystrophies. *BMJ*, 1998. 317(7164): p. 991-5.
2. Flanigan, K.M., Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin*, 2014. 32(3): p. 671-88, viii.
3. Bell, J.M., et al., Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 1: p. CD010899.
4. Matthews, D.J., et al., Use of corticosteroids in a population-based cohort of boys with duchenne and becker muscular dystrophy. *J Child Neurol*, 2010. 25(11): p. 1319-24.
5. Gloss, D., et al., Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American

Academy of Neurology. *Neurology*, 2016. 86(5): p. 465-72.

6. Birnkrant, D.J., et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*, 2018. 17(3): p. 251-267.
7. Bushby, K., et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*, 2010. 9(1): p. 77-93.
8. Daftary, A.S., et al., Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*, 2007. 119(2): p. e320-4.
9. Lebel, D.E., et al., Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am*, 2013. 95(12): p. 1057-61.
10. Markham, L.W., et al., Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2008. 18(5): p. 365-70.
11. Schram, G., et al., All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(9): p. 948-54.
12. Angelini, C., The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve*, 2007. 36(4): p. 424-35.
13. Angelini, C. and E. Peterle, Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*, 2012. 31(1): p. 9-15.
14. Landfeldt, E., et al., Health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: a multinational, cross-sectional study. *Dev Med Child Neurol*, 2016. 58(5): p. 508-15.
15. Soderpalm, A.C., et al., Bone markers and bone mineral density in Duchenne muscular dystrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2008. 8(1): p. 24.
16. Uziel, Y., E. Zifman, and P.J. Hashkes, Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2009. 7: p. 16.
17. Gordon, C.M., et al., Special report on the 2007 Pediatric Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry. *South Med J*, 2008. 101(7): p. 740-3.
18. Janisch M., N.-B.S., Boehme K., von der Hange M., Palliativversorgung bei Muskeldystrophie Duchenne - Versorgungssituation in Deutschland, Möglichkeiten und Perspektiven. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis*, 2020. 1: p. 12 - 25.
19. Allen, D.B., et al., Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(8): p. 2824-9.
20. Dooley, J.M., S.A. Bobbitt, and E.A. Cummings, The impact of deflazacort on puberty in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*, 2013. 49(4): p. 292-3.
21. Bianchi, M.L., et al., Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2011. 21(4): p. 298-303.
22. Behre, H.M., et al., Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(8): p. 2386-90.

23. Patschan, D., K. Loddenkemper, and F. Buttgerit, Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 2001. 29(6): p. 498-505.
24. Merlini, L., et al., Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve*, 2012. 45(6): p. 796-802.
25. Popp, A.W., et al., Glucocorticosteroid-induced spinal osteoporosis: scientific update on pathophysiology and treatment. *Eur Spine J*, 2006. 15(7): p. 1035-49.
26. Wood, C.L., et al., Testosterone Treatment of Pubertal Delay in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics*, 2015. 46(6): p. 371-6.
27. Birnkrant, D.J., et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*, 2018. 17(4): p. 347-361.
28. Huber, A.M., et al., Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(4): p. 516-26.
29. Bachrach, L.K., I.N. Sills, and E. Section on, Clinical report-bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*, 2011. 127(1): p. 189-94.
30. Bianchi, M.L., et al., Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25(1): p. 37-47.
31. Simm, P.J., et al., Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*, 2018. 54(3): p. 223-233.
32. Wood, C.L., et al., Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*, 2016. 101(1): p. 101-6.
33. Rosen, H., M.L. Jameel, and A.L. Barkan, Dexamethasone suppresses gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion and has direct pituitary effects in male rats: differential regulation of GnRH receptor and gonadotropin responses to GnRH. *Endocrinology*, 1988. 122(6): p. 2873-80.
34. Rutter, M.M., et al., Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. *Neuromuscul Disord*, 2012. 22(12): p. 1046-56.
35. Fenichel, G.M., et al., A randomized efficacy and safety trial of oxandrolone in the treatment of Duchenne dystrophy. *Neurology*, 2001. 56(8): p. 1075-9.
36. Soliman, A.T., M.M. Khadir, and M. Asfour, Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development. *Metabolism*, 1995. 44(8): p. 1013-5.
37. Broersen, L.H., et al., Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(6): p. 2171-80.
38. Wong, S.C. et al. 236th ENMC International Workshop Bone protective therapy in Duchenne muscular dystrophy: Determining the feasibility and standards of clinical trials Hoofddorp, The Netherlands, 1-3 June 2018. *Neuromuscul Disord*. 2019 29(3):251-259. doi: 10.1016/j.nmd.2019.01.002. Epub 2019 Jan 12

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Corinna Grasemann
Abteilung für seltene Erkrankungen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
St. Josef-Hospital
Universitätsklinikum der
Ruhr-Universität Bochum
corinna.grasemann@rub.de