

Spinale spieratrofie, SMN eiwit en Genetica; Een populatie brede studie naar spinale spieratrofie in Nederland om te onderzoeken wat de prevalentie van de verschillende SMA types 1-4 en hun ernst is in Nederland door alle patiënten te registreren in een SMA-database, welke genetische factoren een rol spelen in de ziekte-ernst bij spinale spier atrofie en te bepalen of de concentraties van het SMN eiwit kunnen fungeren als surrogaat marker in klinische trials.

Gepubliceerd: 18-01-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het hoofddoel van deze prospectieve populatiebrede studie bij patiënten met proximale SMA is het registreren van alle Nederlandse SMA patiënten om de prevalentie en ziekte-ernst bij SMA in Nederland te onderzoeken, om een database te creëren van SMA...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39833

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

SMA, spinale spieratrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Fonds + stichting Spieren voor Spieren

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genetica, SMA, SMN eiwit, Ziekte ernst

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De onderzoeksvariabelen van deze studie zijn de genetische factoren die een rol spelen bij het bepalen van de ziekte-ernst in SMA patiënten en de relatie tussen het SMN eiwit gehalte in leukocyten en fibroblasten en de ziekte-ernst of ziekteprogressie. Histopathologische biomarkers worden onderzocht in huidbiopten.

De Natural History studie naar het beloop van SMA heeft als primair doel het vastleggen van de verschillende genoemde uitkomstmaten in de loop van de tijd.

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie tussen primaire parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spinale spieratrofiën (SMA) zijn een groep neuromusculaire aandoeningen waarbij karakteristiek spierzwakte voorkomt, welke veroorzaakt wordt door verlies van motorneuronen in de voorhoornen van het ruggenmerg. Spinale spieratrofiën zijn geclassificeerd volgens een specifiek patroon van spierzwakte en de aanwezige genetische mutaties. Proximale SMA wordt gekenmerkt door zwakte van de proximale spiergroepen en wordt veroorzaakt door een homozygote deletie van het survival motor neuron 1 (SMN1-)gen. De ziekte-ernst tussen SMA patiënten vertoont grote variatie, ondanks het voorkomen van een zelfde SMN1-gen defect bij alle patiënten. Behandeling van SMA is ondersteunend en palliatief. Nieuwe inzichten in de pathogenese van SMA kunnen mogelijk de ontwikkeling van nieuwe therapieën stimuleren en versnellen en mogelijk nieuwe surrogaat markers voor klinische trials opleveren. Een groot percentage patiënten met SMA heeft een progressieve beperkte mondopening waardoor de kwaliteit van leven beperkt wordt. Inzicht in de pathofysiologie kan nieuwe mogelijkheden bieden tot het verbeteren of voorkomen van de beperkte mondopening. Onderzoek naar het natuurlijk beloop levert waardevolle informatie op over de juiste interpretatie van huidige en toekomstige trials en draagt bij aan de verbetering van de zorg voor de patiënten met SMA.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze prospectieve populatiebrede studie bij patiënten met proximale SMA is het registreren van alle Nederlandse SMA patiënten om de prevalentie en ziekte-ernst bij SMA in Nederland te onderzoeken, om een database te creëren van SMA patiënten voor toekomstige klinische trials, om genetische profielen in SMA patiënten te onderzoeken om te kijken welke genetische factoren een rol spelen in de ziekte-ernst bij SMA en om de correlatie tussen het SMN eiwit gehalte in leukocyten en fibroblasten en ziekte-ernst te bestuderen. Middels een substudie bij 9 patiënten willen wij inzicht krijgen in de pathofysiologie van de beperkte mondopening bij SMA. Het doel van de follow-up studie naar het natuurlijk beloop van de aandoening (Natural History of SMA) is het vastleggen van het natuurlijk beloop van de ziekteprogressie. Door het vastleggen van dit beloop zijn we tevens in staat de geleverde zorg aan de patiënten in de verschillende fasen van de ziekte te verbeteren.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, populatiebrede cohort studie met follow-up.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten met SMA van alle leeftijdscategorieën. De belasting tijdens het onderzoek bestaat uit het invullen en beantwoorden van een vragenlijst over ziekte, symptomen en kwaliteit van leven, het ondergaan van een neurologisch lichamelijk onderzoek en het ondergaan van een venapunctie. Er zal bij kinderen 10ml of 12.5ml en bij volwassenen 22.5ml bloed worden afgenomen. Bloedmateriaal en huidbiopten van ongeveer 60 patiënten zal gebruikt worden in het onderzoek naar genetische factoren, die de ziekte-ernst bepalen bij SMA. 3Tesla MRI is een veelvuldig gebruikte scan. Voor de substudie naar het natuurlijk beloop geldt dat er 7-12 ml bloed zal worden afgenomen, waarvoor maar 1x hoeft te worden geprikt. Tevens zal er een EMG worden gemaakt van 2 kleine spieren in de hand, waarbij de CMAP wordt gemeten. Hierbij worden geen naalden gebruikt, er worden stickers op de hand en pols geplakt. Ons inziens zijn de risico's bij het ondergaan van deze MRI minimaal. Ons inziens zijn de risico's en de belasting tijdens dit onderzoek minimaal en verwaarloosbaar. De criteria van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) betreffende deelname van kinderen aan wetenschappelijk onderzoek zullen strikt gevolgd worden

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) SMA type 1, 2, 3a, 3b or 4, voorheen gediagnosticeerd op basis van klinische gronden, en homozygote SMN1 deletie
- 2) informed consent, mondeling en op schrift
- 3) amendement SMA type 1: overleden kinderen met SMA type 1, gediagnostiseerd na 1995, zullen retrospectief worden geincludeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) prominente sensorische stoornissen
- 2) dysfunctie van het centrale zenuwstelsel
- 3) betrokkenheid van andere neurologische systemen behalve de lage motor neuronen, zoals het gehoor of visus
- 4) zwakte van extra-oculaire spieren, myocardium of aangezichtsspieren
- 5) hyperreflexie
- 6) SMA-plus types (protocol pagina 18)
- 7) Contra-indicaties voor het ondergaan van een MRI (alleen van toepassing op deelnemers van de substudie 'Mondopening bij SMA')

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-04-2010
Aantal proefpersonen:	750
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL29692.041.09