

Individueel beloop van ziekteprogressie van de bovenarmen in patienten met de ziekte van Duchenne

Gepubliceerd: 19-08-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Hoofddoel: - Het longitudinale ziektebeloop van de elleboog flexor spier, met behulp van van MRI-parameters en spierkracht en bovenarmfunctie testen, te constureren en analyseren in een cohort van ambulante en niet-ambulante DMD-patiënten, om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52311

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Individueel ziektebeloop in Duchenne patienten

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Duchenne, Duchenne spierdystrofie, ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix spierfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bovenarm functie, Duchenne, MRI, Spier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksparameters op de vier verschillende tijdspunten (0, 6, 12 en 18 maanden follow-up) zijn de gemeten vet fractie van de elleboog flexor spieren, gemeten door MRI, de spierkracht van de bovenarm (elleboogflexie kracht) en de bovenarmfunctie zoals gemeten met de PUL. Deze datapunten worden gebruikt om de individuele ziekte-trajecten te construeren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- Het eindpunt van de klinische elleboogflexie, gedefinieerd als het verlies van het vermogen om de hand naar de mond te brengen met een beker van 200 g (ondersteunende elleboog op tafel is toegestaan).
- Arm kracht: schouder abductie kracht, elleboog flexie- en extensie kracht en pols flexie- en extensie kracht, gemeten met behulp van de handheld dynamometer (HHD; N);
- Grip- en knijpkracht, gemeten met de MyoGrip and MyoPinch (kg);
- De DMD Upper Limb patient-reported outcome measure (PROM; score 0-64);
- De PedsQL3.0 Neuromusculaire vragenlijst (score 0-100);

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een zeldzame, progressieve neuromusculaire aandoening die voornamelijk bij jongens en mannen voorkomt. Recessieve X-gebonden mutaties in het dystrofine-gen leiden tot progressieve degeneratie van de spiervezels, met als gevolg fibrose, vervetting en atrofie van de spieren. Het klinische beloop van DMD wordt gekenmerkt door progressieve spierzwakte, hart- en/of ademhalingsfalen veroorzaken uiteindelijk een vroegtijdig overlijden.

Tot op heden zijn er geen geneesmiddelen voor Duchenne met een volledige markt autorisatie. Momenteel worden er verschillende systemische antisense oligonucleotide (AON) gemedieerde exon skipping-therapieën onderzocht, voornamelijk in ambulante DMD-patiënten. In het LUMC is nieuw preklinisch onderzoek juist gericht op een andere toedieningsweg van therapie voor DMD-patiënten: middels intramusculaire injecties. Ten eerste omdat de resultaten van systemische AON*s tot nu toe zeer beperkt zijn door een relatief slechte distributie van AON*s in de spieren. Proof-of-concept-studies met lokale intramusculaire AON's (AVI-4658 en PRO051) toonden veilige en geïnduceerde dystrofinesynthese aan. Op basis van deze resultaten werkt de exon-skip-groep van prof. dr. Annemieke Aartsma-Rus (Human Genetics, LUMC) momenteel aan de optimale dosering en frequentie van intramusculaire injecties van AON*s in diermodellen. Ten tweede kan lokale therapie het risico op off-target effecten verminderen. De onderzoeksgroep van prof. dr. N. Geijssen (Anatomie en Embryologie, LUMC) werkt aan een nieuwe intramusculaire CRISPR-Cas9 endonuclease therapie met een unieke iTOP-methode. Deze methode zou de verspreiding van het middel in de spieren verbeteren en off-target effecten minimaliseren.

Om (in de toekomst) de respons op lokale, intramusculaire therapie te kunnen meten, is een zorgvuldige karakterisering van het natuurlijk beloop van de ziekteprogressie van de EF-spieren, met behulp van relevante biomarkers, in relatie tot functie bij jongere en ambulante patiënten nodig om eerdere bevindingen uit te breiden. Bovendien is deze longitudinale karakterisering nodig om de 'window of opportunity' voor de behandeling van de EF-spieren te bepalen en om de inclusie- en uitsluitingscriteria voor toekomstige klinische trials te onderzoeken. De beoogde klinische trial(s) voor intramusculaire therapie zal een 'self-controlled' trial zijn, waarvoor het tot slot belangrijk is om de symmetrie tussen het ziektebeloop van beide EF-spieren (links vs. rechts) te analyseren.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

- Het longitudinale ziektebeloop van de elleboog flexor spier, met behulp van van MRI-parameters en spierkracht en bovenarmfunctie testen, te constureren en analyseren in een cohort van ambulante en niet-ambulante DMD-patiënten, om de waarde van deze spier als target voor intramusculaire therapie te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Deze observationele studie is prospectief cohortonderzoek en wordt uitgevoerd in het LUMC. Patiënten ondergaan een MRI van beide bovenarmen en functionele tests (met behulp van hand-held-dynamometrie (HHD), Biodex, Myotools en de PUL (Performance of the Upper Limb)) en vullen de functionele vragenlijst 'DMD upper limb patient-reported outcome measure (PROM)' en de QoL-vragenlijst 'PedsQL Neuromusculair' in bij baseline, 6 maanden, 12 maanden en 24 maanden follow-up. Klinische follow-up zal worden gedaan door middel van telefonische follow-up om de zes maanden om te bepalen of het elleboog flexor eindpunt is bereikt en om de PROM DMD uit te vragen.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie heeft geen invasieve procedures. Patienten met contra-indicaties voor MRI worden uitgesloten van deelname. Er zijn geen bekende risico's verbonden aan het gebruik van MRI of de functionele tests. De last voor elke deelnemer (en zijn ouders) zal bestaan uit ongeveer 1,5 - 2,5 uur per studiebezoek (op 0, 6, 12 en 24 maanden), en maximaal vijf telefonische vervolggesprekken, met een maximale duur van 15 minuten. Deelnemers hebben geen direct persoonlijk voordeel van deelname aan dit onderzoek. De resultaten van deze studie zullen (mogelijk) bijdragen aan het ontwerp van een klinische studie naar een lokale intramusculaire therapie voor Duchenne-patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Bevestigde Duchenne diagnose middels genetische test;
- Leeftijd van vijf jaar en ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen bevestigde mutatie in het dystrophine gen of patienten met een tweede (neuro)musculaire of metabole ziekte die de spieren aantast;
- Deelname aan een nieuw medicijnonderzoek zes maanden voor start van de studie;
- Cognitieve problemen waardoor de patient moeite heeft om (test)opdrachten uit te voeren;
- Contra-indicatie voor MRI onderzoek (zoals metaal implantaat in lichaam).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-10-2022
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL78546.058.21