

Validatie van het percutane cochotome spierbipt voor het meten van biochemische parameters in mitochondriële ziekten.

Gepubliceerd: 06-01-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primaire doelstelling: Het valideren van het percutane conchotome spierbipt voor het meten van ATP productie in patiënten verdacht van een mitochondriële aandoening. - Het onderzoeken van de technische haalbaarheid van het meten van de ATP...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34211

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Validatie van het percutane cochotome spierbipt

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

energiestofwisselingsziekte, mitopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: AGIKO van ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biochemische analyse, mitochondriële ziekten, spierbiopsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

ATP productie in spierweefsel

Secundaire uitkomstmaten

Substraatoxidatie snelheden in spiercellen

Enzymcomplex activiteiten in spiercellen

Complicaties van het spierbiopsie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mitochondriële ziekten zijn aandoeningen waarbij de energiestofwisseling verstoord is. Patiënten met deze aandoeningen kunnen zich presenteren met een grote variëteit aan symptomen van verschillende organen. Hierdoor is het lastig de diagnose op klinische gronden te stellen.

De diagnostiek van mitochondriële aandoeningen berust op het analyseren van de productie van energie (ATP), suikerverbranding (substraatoxidatiesnelheden) en de activiteit van de verschillende enzymcomplexen van de ademhalingsketen in spiercellen. Deze spiercellen worden verkregen door een stukje spier weg te nemen door middel van een open spierbiopsie van de musculus vastus lateralis. Hiervoor moeten kinderen een nacht worden opgenomen en worden ze onder algehele narcose gebracht. Met deze studie willen wij kijken of het mogelijk is met een minder invasieve techniek spierweefsel te verkrijgen waarin de verschillende biochemische processen bestudeerd kunnen worden. Op dit moment worden de analyse methoden steeds zuiniger, maar er zal met deze studie ook gekeken worden of het technisch haalbaar is om diagnostiek met minder materiaal te verrichten.

In Zweden en Engeland worden diagnostische spierbiopsies standaard verkregen met een conchotome onder lokale verdoving uit de musculus tibialis anterior. Deze minder invasieve techniek zou meerdere voordelen hebben boven het open spierbiopsie. Kinderen hoeven niet meer onder narcose gebracht te worden. Het is

bekend dat kinderen met een mitochondriële aandoening een verhoogde gevoeligheid hebben voor anesthesie. Bovendien is het eigenlijk ongewenst om kinderen met ernstige spierzwakte onder narcose te brengen. Bij het percutane conchotome spierbiopt wordt lokale anesthesie gegeven in combinatie met Midazolam. Bovendien kan verwacht worden dat sedatie middels Midazolam ook ademdepressie geeft bij kinderen met ernstige spierzwakte. Mogelijk is het in individuele gevallen mogelijk de Midazolam achterwege te laten, aangezien in Engeland alleen Midazolam wordt gegeven bij extreme angst. Mocht deze methode geïmplementeerd worden, dan zal de praktische haalbaarheid aan de hand van de geldende protocollen worden besproken met de algemene kinderartsen alhier. Naast het vervangen van algehele narcose door het geven van Midazolam, zal door het introduceren van deze methode het diagnostisch proces versneld worden. Op dit moment zijn wij nog afhankelijk van kinderanaesthesisten en kinderchirurgen om deze biopten te doen, en bestaat er een wachtlijst van ongeveer 3 maanden.

Mocht uit dit onderzoek blijken dat een percutaan conchotoom spierbiopt slechts valide is voor het meten van energieproductie en niet voor substraatoxidatiesnelheden en enzymcomplex activiteiten, dan is het ook mogelijk om een grotere groep van patiënten laagdrempeliger te screenen op mitochondriële dysfunctie. Er zal dan alleen een open spierbiopt gedaan worden bij die kinderen die een hoge verdenking hebben op basis van kliniek of de combinatie van kliniek met een veranderde energieproductie in het percutane conchotome spierbiopt. Hierdoor zal voor een aantal kinderen kinderen narcose bespaard worden. Bovendien zal er een bredere groep kinderen gescreend kunnen worden, zodat de diagnose minder vaak gemist zal worden.

Ondanks dat er op dit moment geen behandeling is voor mitochondriële aandoeningen, is het vinden van een diagnose van groot belang voor het kind en de familie. Voor het kind kan er een optimale ondersteuning plaatsvinden door het verbeteren van de voeding, het optimaliseren van het bewegingsprogramma en bijvoorbeeld het vermijden van bepaalde medicijnen. Voor de familie is het over het algemeen van belang om een diagnose te hebben in verband met psychische aspecten en in verband met prenatale diagnostiek bij kinderwens. Bovendien kunnen, met name in het geval van mitochondriële DNA mutaties die theoretische 100% kunnen overerven, eventuele andere aangedane familieleden vroegtijdig opgespoord en symptomatisch behandeld worden. Ook zou het percutane conchotome spierbiopt een goed instrument zijn om toekomstige experimentele behandelingen te vervolgen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het valideren van het percutane conchotome spierbiopt voor het meten van ATP productie in patiënten verdacht van een mitochondriële aandoening.

- Het onderzoeken van de technische haalbaarheid van het meten van de ATP productie in een kleiner biopt (wordt nu al succesvol gedaan in het standaard diagnostisch proces)

- Het onderzoeken van een correlatie tussen de ATP productie in de musculus vastus lateralis en de musculus tibialis anterior
- Het opbouwen van referentiewaarden (indien er een correlatie is).

Secundaire doelstellingen:

Het valideren van het percutane conchotome spierbiopt voor het meten van substraatoxidatiesnelheden en enzymcomplex activiteiten in patiënten verdacht van een mitochondriële aandoening.

Het registreren van de complicaties van het percutaan conchotoom spierbiopt.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal gefaseerd verlopen. Eerst wordt in 10 patiënten de diagnostische waarde van de methode onderzocht (de correlatie tussen de gouden standaard en de waarden die gevonden worden in het biopt dat gedaan is met de nieuwe methode). Daarna worden bij 30 additionele patiënten referentiewaarden opgebouwd, waarbij de in de musculus vastus lateralis gevonden waarde (de gouden standaard) geldt als de referentiewaarde voor het nieuwe biopt.

De opzet van het onderzoek is als volgt. Patiënten die verdacht worden van een mitochondriële aandoening en gepland staan voor een open spierbiopt, zullen schriftelijk benaderd worden voor dit onderzoek. Na informed consent zal er, tegelijkertijd met het open spierbiopt en dus onder narcose, een stukje weefsel afgenomen worden door middel van het percutane conchotome spierbiopt.

De procedure van het percutane conchotome spierbiopt, zoals uitgevoerd in Zweden, is als volgt:

- Sedatie middels Midazolam 0,3 mg/kg oraal/rectaal
- Pijnstilling middels Paracetamol 20 mg/kg oraal/rectaal
- Steriel veld maken
- Locale anesthesie middels Lidocaine subcutaan 2 cm rondom de plaats van incisie
(vermijden in de spier te spuiten)
- Incisie (0,5 - 1 cm) van huid en fascie met een scalpel met een rechte tip
- Verzamelen van 50 - 150 mg spier met een nasal forceps (Karl Storz 456001)
- Direct steriel in 0,9% NaCl op ijs.
- Binnen 1 uur analyseren van beide samples.
- Afdrukken
- Sluiten met Steristrips
- Verwijderen Steristrips na 1 week.
- 24u geen zware inspanning, 1 week niet in bad

In onze studie zullen we het sederen met Midazolam achterwege laten aangezien de kinderen reeds onder narcose zijn. De pijnstilling met paracetamol is onderdeel van het protocol voor het open spierbiopt. Lokale anaesthesie zal wel worden toegepast omdat dit kan interweniëren met de betrouwbaarheid van het biopt. De inspanningsbeperking en verzorging die wordt opgelegd, geldt ook voor het open spierbiopt

De afname van het percutane conchotome spierbiopt zal ongeveer 10 minuten extra tijd in beslag nemen, aangezien het waarschijnlijk niet parallel met het open spierbiopt gedaan kan worden.

De complicaties en pijn na de incisie zullen vervolgd worden door de nurse practitioner mitochondriële ziekten.

De hoofdonderzoeker zal zich in Zweden de techniek van de percutane conchotome spierbiopten eigen maken. Zij zal alle percutane conchotome spierbiopten zelf uitvoeren.

Inschatting van belasting en risico

Het gaat hier om de afname van een stukje spier onder narcose. Vanzelfsprekend is er bij deze procedure de kans op complicaties zoals bloedingen, infecties en pijn. Ook zal er een extra litteken van ongeveer 0,5 - 1 cm ontstaan. Het is bekend dat kinderen na de operatie weinig hinder ondervinden van het open spierbiopt, waarbij een incisie van 4 cm wordt gedaan. Ook is er zelden sprake van bloeding of infectie. Wij verwachten weinig klachten van deze extra incisie.

Wij achten de risico's dus klein in verhouding tot de winst die er geboekt kan worden binnen het diagnostisch traject voor mitochondriële aandoeningen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
6500HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
6500HB Nijmegen
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)

-Leeftijd 0 - 18 jaar

-Bij benadering symmetrische belasting van beide benen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd > 18 jaar

- Assymetrische disuse van 1 been, bijvoorbeeld bij hemiparese

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-03-2011
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL33580.091.10