

De zes minuten ondersteunde fiets test met armen en benen: haalbaarheid, validiteit, herhaalbaarheid, en responsiviteit bij kinderen met neuromusculaire en metabole ziekten.

Gepubliceerd: 29-12-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

1) Om de haalbaarheid van de zes minuten geassisteerde been en arm fietstest te testen bij patiënten van 6-18 jaar met Duchenne spierdystrofie (DMD), Beckers spierdystrofie (BMD), Limb girdle spierdystrofie (LGMD), Myotone dystrofie (MyoD-test),...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35872

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

6 minuten ondersteunde fiets test in neuromusculaire en metabole ziekten.

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

aangeboren aandoeningen van de spieren, spierziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: AGIKO salaris Saskia Koene, Energy4all; Tjallingh Roorda Foundation?; Duchenne Parent Project

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fietstest, metabole ziekten, neuromusculaire ziekten, outcome measures

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage succesvolle tests (zie definitie in hoofdstuk 2): haalbaarheid

Aantal omwentelingen gefietst in 6 minuten op de Dynamic fiets: goed tot sterke correlatie tussen het uithoudingsvermogen en de functie status (MFM).

Secundaire uitkomstmaten

Aantal omwentelingen gefietst op 1, 2, 3, 4 en 5 minuten op de Dynamic fiets

Test-hertest waarden (het aantal omwentelingen) voor de A6MCT binnen twee weken (armen en benen)

Responsiviteit van de A6MCT en de correlaties met de 6MWT, getimed tests en de MFM binnen een jaar

EMG tijdens het fietsen op de Dynamic fiets (alleen bij patiënten)

Hartslag (slagen / min) tijdens het fietsen op de Dynamic fiets

Subjectieve vermoeidheid (OMNI) tijdens het fietsen op de Dynamic fiets

Afstand (m) lopen in 6 minuten

Timed up and go tests:

* Tijd (s) om te wandelen of lopen 10 meter

* Tijd (s) om op te staan van de vloer

* Brooke en Vignos schaal

geslacht

leeftijd

lengte

lichaamsgewicht

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Meer en meer klinische studies worden uitgevoerd in patiënten met neuromusculaire aandoeningen, meestal met behulp van rationele therapieën op basis van grondige kennis van de pathofysiologie en de moleculaire veranderingen.

Om het effect van deze experimentele interventies op de gezondheid toestand van de patiënt te bepalen, is het belangrijk te beschikken over betrouwbare meetinstrumenten. Functionele uitkomstmaten zijn een afspiegeling van de functionele mogelijkheden van de patiënt in het dagelijks leven. Deze uitkomstmaten kunnen ingedeeld worden in: vragenlijsten, getimedede testen, behendigheid testen en functionele testen. Omdat de inspanningscapaciteit de meest gebruikte functionele uitkomst is in de huidige klinische trials voor neuromusculaire en metabolische ziekten en uithoudingsvermogen is naar onze mening zeer gevoelig is voor algemene progressie van de ziekte, is het belangrijk om een uitkomstmaat te valideren die haalbaar en gevoelig is voor veranderingen.

Bij volwassenen is de gouden standaard voor het meten van de capaciteit voor lichaamsbeweging een incrementele werkbelasting oefening test op een elektronisch afgeremde, trapfrequentie-onafhankelijke fietsergometer de piek werksnelheid te meten, parallel met het meten van zuurstofopname en hartslag. Bij jonge of zieke kinderen is deze test is niet haalbaar en te belastend. Bovendien, omdat de meeste dagelijkse activiteiten worden uitgevoerd op submaximale niveau van de inspanning, denken wij dat de submaximale functionele test een betere afspiegeling zijn van de fysieke capaciteit en de mogelijkheid om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren.

Op dit moment is de 6-minuten looptest (6MWT) is de meest gebruikte test om de inspanningstolerantie te testen. In deze test worden kinderen gevraagd om zover mogelijk te lopen (niet rennen), in 6 minuten. De test heeft een hoge correlatie met de gestandaardiseerde maximale incrementele inspanningstest op een loopband bij gezonde adolescenten, en met aërobe fitheid bij gezonde

schoolkinderen. De 6MWT hangt ook samen met aërobe fitheid bij kinderen met Cystic Fibrosis en had een hoge reproduceerbaarheid bij jongens met Duchenne spierdystrofie (DMD). Maar zelfs ambulante jongens met DMD hadden hierbij een hoge kans te vallen. Naast het risico van verwondingen tijdens deze test, zijn de meeste kinderen met een neuromusculaire of mitochondriale aandoeningen rolstoel gebonden en niet in staat zijn om 75 meter veilig te lopen. Bovendien hebben de meeste kinderen met neuromusculaire aandoeningen osteoporose met een verhoogd risico op fractures. Dit zal de hoeveelheid van proefpersonen die kunnen worden opgenomen in de studie met de 6MWT verkleinen.

We ontwikkelden eerder een geassisteerde 6 minuten fietsen test (A6MCT) voor de armen en benen. Deze test is ook mogelijk voor rolstoelgebonden patiënten. En, omdat het een geassisteerde test is, is het ook geschikt voor patiënten die niet in staat om een normale fiets-test doen door spierzwakte, hypotonie of ernstige inspanningsintolerantie. Hartslag en subjectieve niveau van vermoeidheid worden gecontroleerd en om gedrags-vermoeidheid en gebrek aan motivatie uit te sluiten, en de mate van objectieve vermoeidheid gemeten met oppervlakte EMG. De hartslag wordt ook gebruikt voor controle van de veiligheid. De a6MCT werd eerder gevalideerd bij gezonde jongens van 6-12 jaar en in vergelijking met jongens met DMD. In deze studie met gezonde jongens en bij jongens met DMD, was de validiteit, reproducability was hoog en de test was haalbaar en betrouwbaar voor jongens met DMD.

Omdat er geen gouden standaard voor inspanningscapaciteit bij kinderen, nemen we de 6MWT omdat het de meest gebruikte test is met een zeer goede betrouwbaarheid en een goede correlatie met de gouden standaard voor de inspanningscapaciteit bij volwassenen. Daarom zullen we correleren de afstand gelopen in de 6MWT met het aantal omwentelingen van de A6MCTleg/arm om de A6MCT te valideren. Een nadeel van het kiezen van deze test, is dat we alleen ambulante patiënten kunnen testen die in staat zijn om veilig te lopen voor de 75 meter. We maken gebruik van verschillende andere functionele (secundaire) uitkomstmaten om een breder beeld van de (on) mogelijkheden van de patiënten, wat interessant is in het interpreteren van de waarde van de A6MCT voor de algemene functionele status van de patiënten te creëren. De Motor Function Measure is een goed gedefinieerd test van de motorische functies, niet ziekte-specifiek, maar ontwikkeld voor aandoeningen met slappe parese, en bewezen valide en gevoelig voor verandering. Steekproefomvang worden berekend per ziekte, met behulp van het percentage van de voorspelde prestatie op de 6MWT en de verwachte variantie van het aantal benodigde kinderen te voorspellen. Aangezien er is een veel gebruikte test om follow-up van patiënten met patiënten met ataxie van Friedreich, namelijk de FARS (geen gouden standaard), hebben we ook het uitvoeren van deze testen in deze groep.

We kiezen ervoor om een divers pallet van ziekten in onze studie op te nemen. De belangrijkste groepen zijn de spierdystrofieën en de mitochondriale aandoeningen (inclusief Friedreich ataxie (FRDA)). We hebben ook gekozen voor patiënten met aangeboren stoornissen van glycosylering (CDG), een andere

multisysteem ziekte met spierzwakte, hypotonie en milde inspanningsintolerantie te nemen. Alle ziekten in deze studie zijn zeldzame ziekten, alle van de belangrijkste interesse in ons centrum. Geen van de groepen hebben nadelige effecten van lichaamsbeweging, met uitzondering van vermoeidheid en (mogelijke) spierpijn.

1.1 Doelen en hypothesen

In deze studie willen we de haalbaarheid van de ondersteunde zes minuten fietstest testen in verschillende groepen van patiënten met een neuromusculaire en metabole ziekten. Omdat de fiets-test wordt ondersteund, veronderstellen we dat de test is mogelijk bij kinderen met ernstige spierzwakte of inspanningsintolerantie. We hebben ook de hypothese is dat binnen deze zes minuten een verschil tussen de spierzwakte en inspanningsintolerantie gezien zal worden. In voorgaande studies bij gezonde jongens en jongens met DMD, heeft de a6MCT al aangetoond dat de test haalbaar is en daarom hopen we dat de test ook haalbaar is bij jonge kinderen en kinderen met milde cognitieve stoornissen of gedragsproblemen, aangezien een deel van de geteste jongens vergelijkbare problemen had.

We streven ook naar de validiteit van de test in de verschillende groepen van kinderen met een neuromusculaire en metabolische ziekten te testen. De validatie is echter een moeilijk onderdeel van de studie, aangezien er geen gouden standaard om uithoudingsvermogen of inspanningscapaciteit bij kinderen te meten, noch een gouden standaard voor ernst van de ziekte in het algemeen te meten. Omdat de zes-minuten looptest is een goede en veel gebruikte uitkomstmaat voor de inspanningscapaciteit bij kinderen, gebruiken we deze test als een referentie voor de validatie van de zes minuten ondersteunde fiets te testen. Een eerdere studie heeft reeds aangetoond dat de A6MCT positief is gecorreleerd aan de 6MWT bij gezonde jongens (manuscript in voorbereiding). Een kleine steekproef van drie jongens met DMD, die de uitgevoerde 6MWT en a6MCT, liet dezelfde trend zien. Het gebruik van de 6MWT beperkt onze studie populatie, want we kunnen alleen maar onderzoeken ambulante patiënten. Om voldoende patiënten te kunnen werven, hebben we ervoor gekozen om ten minste 50% ambulante patiënten hebben in onze populatie. Bovendien zullen we ook correleren de bevindingen bij de zes minuten geholpen fietsen test met de veel gebruikte timed up and go test, invaliditeit tests en de Motor Function Measure. De Motor Function Measure is de meest betrouwbare en meest gebruikte uitkomstmaat bij kinderen met slappe parese en bewezen geldig voor diverse neuromusculaire en metabole aandoeningen. Alle tests (6 minuten fietstest met armen en benen, de 6-minuten looptest en de getimede up and go test) zijn eveneens uitgevoerd in gelaagd geselecteerde gezonde meisjes van 6-18 jaar en jongens van 13-18 jaar, omdat de verzamelde gegevens uit eerdere studies alleen jongens bevatte. Wij ondersteunen de validiteit van onze test met details over de neurofysiologie en andere parameters van het uithoudingsvermogen, zoals de hartslag en de subjectieve vermoeidheid bij patiënten met een pure spierzwakte (bijv. DMD) en gecombineerd spierzwakte met diepgaande inspanningsintolerantie

(mitochondriale aandoeningen).

De test-hertest reproduceerbaarheid van het A6MCT zal worden beoordeeld door het herhalen van de test binnen twee weken. Aangezien dit misschien een last is voor sommige patiënten en hun ouders, is deze hertest optioneel. Patiënten geven aan na de eerste testen aan of ze doorgaan met de hertest. Op deze dag wordt alleen de A6MCT herhaald zal worden bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen, omdat de andere tests zijn al gevalideerd in deze groep. Voor de patiënten met metabole stoornissen zullen alle testen, behalve voor de MFM worden herhaald.

De responsiviteit zal worden getest binnen een jaar, aangezien de MFM valide is voor herhaling binnen een jaar. Op die dag zullen alle testen worden herhaald, zoals getimed tests, 6MWT en MFM.

De haarlbaarheidstest van de A6MCT zal gedaan worden in achter verschillende neuromusculaire en metabole ziekten. Het primaire doel is om de haalbaarheid te testen per populatie. Het vergelijken tussen de verschillende groepen is slechts een secundair doel.

1.2 Relevantie van het onderzoek

Er is nog geen therapie voor Duchenne spierdystrofie, Beckers spierdystrofie, Limb girdle spierdystrofie, myotone dystrofie, mitochondriale aandoeningen, Friedreich ataxie, en aangeboren afwijkingen van glycosilering. Wereldwijd wordt er veel moeite gedaan om een remedie te vinden voor deze zeldzame ziekten, maar het ontbreken van haalbare en betrouwbare uitkomstenmaten voor niet-ambulante patiënten maakt de power van deze studies laag. In deze studie willen we een outcome measure valideren die is naar onze mening een veelbelovende uitkomst parameter voor neuromusculaire ziekten die spierkracht en uithoudingsvermogen beperken.

De wetenschappelijke relevantie zal hoog zijn als de test bewijst haalbaar te zijn en valide voor een of meer groepen van patiënten in deze studie. Omdat de inspanningscapaciteit een van de belangrijkste uitkomstmaten is voor neuromusculaire en (vooral voor) mitochondriale aandoeningen, kan de begunstigde fietsen test een veelbelovende primaire uitkomstmaat zijn voor toekomstige klinische studies. Veel onderzoekers over de hele wereld lopen aan tegen het ontbreken van geldige functionele uitkomstmaten voor niet-ambulante patiënten met neuromusculaire of mitochondriale aandoeningen. Vooral omdat er meer en meer klinische studies uitgevoerd worden bij deze patiëntengroepen, is er een behoefte aan een haalbare, valide, relevante en meetbare uitkomstmaat die is eenvoudig uit te voeren en internationaal gebruikt kan worden.

Deze studie zal ook informatie over de vermoeidheid van patiënten met neuromusculaire aandoeningen en referentiewaarden geven voor kinderen van 6-18 jaar, zowel in gezonde als zieke personen. Bij jongens met DMD is er een vrij

constante snelheid van het lopen op de 6 minuten looptest.

De studie zal worden uitgevoerd bij kinderen, omdat alle aandoeningen het meest voorkomen in de kindertijd en de meeste kinderen al in hun vroege tienerjaren ernstig zijn aangedaan. Bovendien hebben we ons specifiek gericht op de haalbaarheid van deze uitkomstmaat studie bij kinderen, omdat klinische studies bij deze ziekten zullen ook worden uitgevoerd in de pediatrische populatie.

Doel van het onderzoek

1) Om de haalbaarheid van de zes minuten geassisteerde been en arm fietstest te testen bij patiënten van 6-18 jaar met Duchenne spierdystrofie (DMD), Beckers spierdystrofie (BMD), Limb girdle spierdystrofie (LGMD), Myotone dystrofie (MyoD-test), Spinale Spieratrofie (SMA), mitochondriale aandoeningen (MID), Friedreich ataxie (FRDA), en aangeboren afwijkingen van glycosylering (CDG). De test is geslaagd als de test is voltooid (fietsen de volle 6 minuten, eventueel met pauzes, maar opnieuw op te starten binnen de 15 seconden) zonder complicaties, zoals pijn of stijfheid.

a) Een gedetailleerd overzicht geven over de patienten waarin de A6MCT niet haalbaar is (klinische conditie, leeftijd, aanwezigheid van spasticiteit, hypotonie, gedragsproblemen, mentale achterstand, waarom de test faalde, de MFM, de 6 minuten loop test en de timed tests)

2) Om de zes minuten geassisteerde been en arm fietsen te testen in vergelijking met de 6 minuten looptest (algemeen aanvaarde test voor het uithoudingsvermogen bij kinderen) als een functionele uitkomstmaat bij patiënten van 6-18 jaar met gezonde controles, DMD, BMD, LGMD, SMA, MyoD, MID, FRDA en CDG indien nog ambulant. Als de patiënten niet meer veilig kunnen lopen, zullen we gebruik maken van de MFM naar constructvaliditeit te testen.

3) Om de test-hertest reproduceerbaarheid en responsiviteit van de zes minuten geassisteerde been en arm fietsen te testen bij patiënten van 6-18 jaar met DMD, BMD, LGMD, MyoD, SMA, MID, FRDA en CDG te bepalen.

Onderzoeksopzet

In deze studie zullen patiënten met verschillende neuromusculaire en metabolische aandoeningen (Duchenne spierdystrofie, Beckers spierdystrofie, Limb Girdle spierdystrofie, Myotone spierdystrofie, Spinale spierdystrofie, mitochondriële ziekten, Friedreichse ataxie en Congenitale Glycosileringsdefecten.) en gezonde controles worden opgenomen.

3.1 Controles

Controle meisjes en adolescente jongens zullen worden geworven door lokale

scholen te benaderen. Als er te veel controles mee willen doen, zal een gerandomiseerde subset worden getrokken met stratificatie voor geslacht en leeftijd. Na informed consent (zie 8.2 Recruitment), worden patiënten gestratificeerd gerandomiseerd in twee groepen. Eerst wordt ze gevraagd om zover mogelijk te fietsen op de Dynamic fiets in 6 minuten (A6MCT), gerandomiseerd voor de armen van de benen als eerste. Er zal een pauze van 15 minuten tussen de armen en benen worden gehouden. Bij alle kinderen zal de hartslag worden gecontroleerd en de subjectieve vermoeidheid zal worden afgenomen. Na een pauze van 30 minuten en een glas limonade, worden de controles gevraagd om zoveel mogelijk te lopen in 6 minuten (6MWT). Na een pauze van 10 minuten, de getimed up and go en 10 meter looptest wordt uitgevoerd in beide groepen.

3.2 Patiënten

Patiënten zullen worden geworven in onze poliklinieken of via patiëntenorganisaties (zie 8.2 Recruitment). Patiënten zal gevraagd worden om op onze polikliniek te komen. Als de patiënt heeft een rolstoel voor lange afstanden, worden ze gevraagd om deze gebruiken om de mogelijkheid van vermoeidheid op voorhand te verminderen. Na informed consent, worden patiënten in de studie opgenomen. De Brooke en Vignos schaal wordt ingevuld. Vervolgens worden de patiënten gestratificeerd gerandomiseerd in twee groepen, de armen eerste of benen eerst. Eerst worden de patiënten gevraagd om zowel A6MCTs uit te voeren. Er zal een pauze tussen de been en arm test zijn van 15 minuten. Vermoeidheid zal worden bewaakt door oppervlakte EMG voor vermoeidheid in de dij spieren, maar ook door hartslag en een subjectieve vermoeidheid schaal te controleren. Na een pauze van 30 minuten, wordt de 6MWT uitgevoerd. In deze test is het toegestaan om te rusten tegen de muur maar om te gaan zitten. Na een pauze van 10 minuten, zullen de getimed tests en de MFM worden uitgevoerd in beide groepen.

Bij alle testen, zullen twee onderzoekers aanwezig zijn om de kinderen te ondersteunen en hen te vangen als ze zouden kunnen vallen tijdens de 6MWT. De validatie tests zullen ook uitgevoerd worden in kinderen waarbij de A6MCT niet haalbaar was, omdat wij willen definiëren in welke groep de A6MCT niet haalbaar was.

Zowel gezonde controles en patiënten wordt gevraagd te bellen in geval van ernstige bijwerkingen, zoals ernstige spierpijn of vermoeidheid. Patiënten worden een week na de tests gebeld om te vragen om nadelige effecten van de tests.

Inschatting van belasting en risico

Kinderen zullen niet direct profiteren van deze studie. Echter, voor de toekomst van de therapeutische trials bij kinderen met neuromusculaire en metabole ziekten, zal dit onderzoek van grote waarde zijn. Omdat uithoudingsvermogen een uitkomst is die relevant is voor de patiënt en zijn kwaliteit van leven, en het is een niet-invasieve manier van meten is, is het

een veelbelovende techniek is om gebruikt te worden in de toekomstige klinische studies. De uitkomsten van dit onderzoek kunnen ook worden gebruikt voor advies over meer op de patiënt afgestemde oefeningen in de reguliere fysiotherapie. Omdat de meeste patiënten die wij bestuderen niet overleven tot in de volwassenheid, of de functionele mogelijkheden zijn heel anders op volwassen leeftijd in vergelijking met de kindertijd, zijn we afhankelijk van kinderen om ons onderzoek uit te voeren. In de eerdere studie vonden de patiënten de fietstest leuk.

We verwachten niet dat grote risico's zijn in onze studie. Aangezien wij patiënten includeren in de looptest die veilig 75 meter kunnen lopen, zal ook de 6 minuten looptest veilig zijn. Echter, er is altijd een risico op vallen. Ook worden patiënten met een ernstige cardiomyopathie uitgesloten. Er zijn geen ernstige bijwerkingen van de korte oefeningen in een van de groepen, afgezien van vermoeidheid en spierpijn. De inspanning van de oefeningen kan worden vergeleken met buiten spelen of met fysiotherapie. Ook proberen we om de negatieve gevolgen van de oefeningen te voorkomen door regelmatige pauzes. Patiënten wordt gevraagd om voor de revalidatie polikliniek komen voor drie uur. De tests nemen samen ongeveer 45 minuten in totaal, is er tijd om te rusten en iets te drinken tussen alle tests (in totaal ongeveer 2 uur).

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)

Afhankelijk van de ziekte, zie paragraaf 4.1 voor meer informatie

Algemene criteria

6-18 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Afhankelijk van de ziekte, zie paragraaf 4.1 voor meer informatie

Algemene criteria

Ernstige cardiomyopathie

Ernstige gedragsproblemen

Grote kans op vallen

Hemiparese

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-04-2012
Aantal proefpersonen:	130
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2014
Soort:	Amendement
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	NL37246.091.11
Ander register	NTR: 1631