

MR beeldvorming bij Spinale spieratrofie als biomarker voor ziekteprogressie

Gepubliceerd: 31-05-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

De haalbaarheid en waarde van verschillende MRI technieken te onderzoeken als kwantitatieve biomarker voor de ernst van SMA en ziekteprogressie. Er wordt gebruik gemaakt van twee scanprotocollen. Het eerste MRI protocol is gericht op het onderzoeken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47876

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MRI als biomarker bij SMA

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Spinale Musculaire Atrofie, Spinale spieratrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: subsidie van het Prinses Beatrix Spierfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, MR beeldvorming, Spinale Musculaire Atrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Spier-vet fractie, gekwantificeerd met DIXON methode
2. Veranderingen in samenstelling van spierweefsel, gekwantificeerd met T2 mapping (gebaseerd op transverse relatie tijd van water in spier)
3. Architectuur van weefsel gevisualiseerd met Diffusion Tensor Imaging (DTI), dat 3D reconstructie van weefsel en kwantificatie van microstructurele eigenschappen mogelijk maakt
4. Visualisatie van ruggenmerg en zenuwuiteinden met MR imaging en DTI voor kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

Structurele en functionele veranderingen worden gerelateerd aan genotype (aantal SMN2 kopieën) en klinische parameters.

Klinische parameters zijn: leeftijd, geslacht, leeftijd bij ontstaan van de ziekte, longfunctie, ernst van de ziekte (zoals gemeten met de SMA-FRS vragenlijst en klinische scores zoals MRC en dynamometrie, HFMSE gecombineerd met module voor de bovenste extremiteiten) en ziektejaren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De voorzichtige ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelenstudies in Spinale Musculaire Atrofie (SMA) verlangt een sensitieve biomarker voor de

monitoring van ziekteprogressie en het effect van behandeling. SMA is een zeldzame ziekte waardoor de patiëntenpopulatie voor wetenschappelijke studies beperkt is. De meetinstrumenten die voorhanden zijn om potentiële therapieën te evalueren, bepalen de snelheid van de vertaling van preklinische uitkomsten naar klinische behandeling. Monitoring van ziekteprogressie door het testen van motorische functie vraagt een lange observatietijd om verandering te kunnen meten. MR beeldvorming van spier en ruggenmerg zou op een non-invasieve manier in een vroeger stadium veranderingen kunnen detecteren. De validatie van MR beeldvorming als biomarker voor de ernst en natuurlijke beloop van SMA kan toekomstig wetenschappelijk onderzoek assisteren.

Nu de ontwikkelingen zich hebben vertaald naar de introductie van het eerste medicijn voor SMA in de klinische praktijk, verandert het 'natuurlijk' beloop van SMA drastisch. MRI technieken inzetten om het therapie-effect van behandeling te meten is van grote klinische waarde.

Doel van het onderzoek

De haalbaarheid en waarde van verschillende MRI technieken te onderzoeken als kwantitatieve biomarker voor de ernst van SMA en ziekteprogressie. Er wordt gebruik gemaakt van twee scanprotocollen. Het eerste MRI protocol is gericht op het onderzoeken van spierweefsel van het bovenbeen bij SMA patiënten met type 2 of type 3 in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten. Het tweede MRI protocol richt zich op het afbeelden van het cervicale ruggenmerg.

Bevindingen zullen gecorreleerd worden aan klinische scores om de sensitiviteit voor ziekteprogressie te verkennen.

Het voornaamste doel van deze MR studie is om de waarde van verschillende MR technieken zoals DIXON, T2 mapping en DTI als kwantitatieve uitkomstmaat en biomarker voor de ernst en ziekteprogressie van SMA te onderzoeken.

Doelen van dit onderzoek zijn:

- De ontwikkeling van een scanprotocol voor de MR technieken DIXON, T2 mapping en DTI in gezonde proefpersonen.
- Het verkennen van veranderingen in de spier in SMA-patiënten in vergelijking met gezonde controles middels DIXON, T2 mapping en DTI>
- Het aspect van het cervicale ruggenmerg en zenuwuiteinden te onderzoeken in SMA-patiënten in vergelijking met gezonde controles.
- Het onderzoeken van de correlatie van de vastgestelde veranderingen met klinische scores, met name de motorische schalen.
- Het onderzoeken van de gevoeligheid van de genoemde MR technieken om ziekteprogressie vast te kunnen stellen in SMA, in een therapie-naïeve groep en een groep onder behandeling van een SMA specifiek medicijn.

Onderzoeksopzet

Cohort studie

30 SMA patiënten en 30 gezonde proefpersonen.

15 gezonde proefpersonen ter optimalisatie van het scanprotocol, deze dienen niet ter beantwoording van de onderzoeksvraag.

Alle 60 proefpersonen worden gescand, 30 SMA patiënten worden na 1 jaar wederom gescand. Enkel de gezonde proefpersonen tussen de 12 en 18 worden ook na 1 jaar wederom gescand om groei en verandering te vergelijken tussen SMA en gezonde proefpersonen.

Voor het scannen wordt bij SMA patiënten de motoriek, de spierkracht manueel en kwantitatief, de longfunctie getest en wordt een vragenlijst afgenomen. Bij de controles wordt een vragenlijst naar activiteit afgenomen.

De proefpersonen worden eerst uitgenodigd voor deelname aan het spierprotocol. Na deelname aan het spierprotocol wordt hen gevraagd deel te nemen aan het cervicale ruggenmerg protocol. Beide scanprotocollen kunnen eventueel ook in één sessie gescand worden, indien de patiënt dit wenst. We streven naar inclusie van 10 SMA patiënten en 10 age-matched controlepersonen in het cervicale ruggenmerg protocol.

In een subgroep van 10 SMA patiënten die in aanmerking komen voor behandeling, wordt het MRI protocol verkend tijdens behandeling. Deze groep wordt vóór de eerste toediening van het medicijn gescand, na de oplaadfase van dosering van het medicijn na 4 maanden en na 1 jaar na start behandeling.

Looptijd van de studie is 3 jaar.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van deelname zijn verwaarloosbaar. MRI wordt beschouwd als een veilige techniek, de procedure is pijnloos en heeft zover bekend geen gevolgen op korte of lange termijn voor weefsel. De risico's zijn gerelateerd aan het magnetisch veld van de MRI waarbij ferromagnetische objecten aangetrokken kunnen worden tot de magneet. Om deze risico's uit te sluiten worden de proefpersonen vooraf gescreend op compatibiliteit met het MRI systeem. Bijwerkingen van de MRI kunnen hoofdpijn, duizeligheid of misselijkheid zijn, dit zijn tijdelijke bijwerkingen. De risicoclassificatie wordt als minimale overschrijding van een verwaarloosbaar risico beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508GA
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 a. SMA patiënten
 - i. Patiënten met SMA worden geïnccludeerd volgens de volgende criteria:
 - 1) gediagnosticeerd met SMA type 2 of type 3, klinische diagnose en bevestigd door homozygote deletie van SMN1 gen
 - 2) heeft verbaal en schriftelijk toestemming gegeven
 - ii. Patiënten met SMA die in aanmerking komen voor behandeling worden geïnccludeerd aan de hand van de volgende criteria:
 - 1) diagnose SMA type 1-4, klinische diagnose en bevestigd door homozygote deletie van SMN1 gen
 - 2) heeft verbaal en schriftelijk toestemming gegeven:
 - onder 12 jaar toestemming door ouders/voogd
 - 12-15 jaar toestemming kind en ouders/voogd

- boven 16 jaar toestemming deelnemer
- iii. met een leeftijd van 6 jaar en ouder
- b) Gezonde controlepersonen zonder manifeste diagnose van motor neuron ziekte of myopathie
- i. welke verbaal en schriftelijk toestemming heeft gegeven
- 2. In staat om de informatie over de studie te begrijpen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Tracheostomie, tracheostomale ventilatie of ander type van (non)-invasieve ventilatie
2. Intoxicatie of medicatie die verband houdt met motor neuron dysfunctie, welke de diagnose van motor neuron ziekte kan beïnvloeden
3. Aanwezigheid van uitgesproken slikstoornis of orthopneu (wat rugligging in de MRI risicovol kan maken)
4. Contra-indicatie voor 3 Tesla MRI (zoals vastgesteld door de afdeling Radiologie)
5. Zwangerschap
6. Longfunctie: Forced Vital Capacity > 15% verandering afhankelijk van zittende en liggende houding of symptomen van nachtelijke hypoventilatie (frequente ochtendhoofdpijn, nachtzweeten, orthopneu)
7. Aanwezigheid van niet-MR compatibel materiaal in het lichaam
8. Claustrofobie

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	03-10-2017

Aantal proefpersonen: 85
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2018
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	NL61066.041.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-07-2020
Datum resultaten gemeld: 23-12-2020
Totaal aantal deelnemers: 63

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900