

Uitkomstmaten voor de bovenste extremiteit bij non-ambulante patiënten met de ziekte van Duchenne

Gepubliceerd: 01-03-2018 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Primair doel: 1. De relatie tussen spier FF en twee belangrijke klinische eindpunten in verschillende fasen van de ziekte te onderzoeken bij non-ambulante DMD patiënten.
Secundaire doelen: 2. Het gebruik van Microsoft Kinect en Leap Motion exploreren...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50471

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Arm uitkomstmaten voor Duchenne

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

DMD patiënten, Duchenne, Duchenne patiënten, Duchenne spierdystrofie, ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Subsidie van Spieren voor Spieren

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Duchenne, Kwantitatieve spier MRI, Non-ambulant, Uitkomstmaten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire studie eindpunten:

- Biceps eindpunt: Toegevoegde voorspellende waarde van de biceps FF bovenop leeftijd op het moment van verlies van de mogelijkheid om de hand naar de mond te brengen met een 200g wegend kopje (met de elleboog op tafel steunen is toegestaan), gedefinieerd als een hazard ratio.
- Duimmuis eindpunt: Toegevoegde voorspellende waarde van de duimmuis FF bovenop leeftijd op het moment van verlies van de mogelijkheid gedurende 10 minuten op een spelcomputer te spelen, gedefinieerd als een hazard ratio.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale:

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een zeldzame X-gebonden erfelijke spierziekte, die wordt veroorzaakt door mutaties in het dystrofine gen. In spieren leidt de afwezigheid van dystrofine tot ontsteking, fibrose en irreversibele omzetting van spierweefsel in vet. Hierdoor krijgen DMD patiënten te maken met progressieve spierzwakte. Hun benen zijn eerder aangedaan in het ziektebeloop dan de armen, wat leidt tot rolstoelafhankelijkheid rond de tijd dat ze 12 jaar oud zijn, en verlies van de mogelijkheid om de hand naar de mond te brengen in de hierop volgende, vroeg non-ambulante fase. Voor patiënten in de gevorderde non-ambulante stadia van de ziekte kan het behoud van minimale functie van handspieren een significante impact hebben op participatie in het dagelijks leven, bijvoorbeeld door de mogelijkheid elektronische apparaten te gebruiken, zoals

een smartphone of spelcomputer.

Momenteel is er geen volledig goed gekeurd medicijn beschikbaar voor DMD. Echter, verschillende medicijnen worden getest of gaan getest worden in klinische trials, en sommigen hebben voorwaardelijke goedkeuring ontvangen. Bijna al deze trials richtten zich op ambulante patiënten. Hoewel de uitvoering van placebo gecontroleerde klinische trials haalbaar is gebleken, zijn er verschillende problemen geïdentificeerd. Allereerst is het lastig gebleken om voldoende patiënten te includeren per trial, doordat de ziekte zo zeldzaam is. Dit is al helemaal het geval bij medicijnen die zich op specifieke mutaties richten. Ten tweede willen de regulerende instanties dat er uitkomstmaten gebruikt worden die duidelijk gerelateerd zijn aan functioneren in het dagelijks leven. Het ontwikkelen van zulke uitkomstmaten heeft vele jaren gekost bij ambulante patiënten, maar hier is pas recent mee gestart in de vroeg non-ambulante fase en dit ontbreekt in het gevorderde stadium van de ziekte. Ten derde bleek het natuurlijk beloop van de ziekte zeer variabel te zijn en ontbreekt kennis over het onderliggende mechanisme. Als laatste wordt de omzetting van spierweefsel in vet als irreversibel gezien, waardoor er voor alle medicijnen voldoende resterend spierweefsel nodig is om effect te kunnen hebben. Om deze reden vinden de regulerende instanties het niet juist om resultaten van ambulante jongens naar latere ziektestadia te extrapoleren. Als gevolg hiervan is er een sterke noodzaak om objectieve biomarkers te ontwikkelen, die een duidelijke relatie met klinische eindpunten hebben, zodat de duur van klinische trials en het aantal benodigde proefpersonen verminderd kan worden. Daarnaast zouden geavanceerdere technieken die armfunctie kwantificeren nauwer gerelateerd kunnen zijn aan activiteiten in het dagelijks leven. Als laatste is het noodzakelijk om het natuurlijk beloop van de ziekte bij non-ambulante patiënten vast te leggen en de onderliggende oorzaken van de variabiliteit beter te begrijpen.

Kwantitatieve MRI (qMRI) is momenteel de veelbelovendste biomarker waarmee essentiële spierpathologie bij DMD kan worden getoond. qMRI is haalbaar en betrouwbaar gebleken zelfs bij kinderen vanaf vijf jaar oud. De meest onderzochte parameter is spier vet fractie (FF). In de benen wordt de complexe relatie tussen FF in de vele aangedane spieren en het belangrijkste klinische eindpunt op dat moment, namelijk verlies van ambulantie, momenteel onderzocht door internationale onderzoekssamenwerkingen. In de armen zou de relatie tussen FF en functie minder complex moeten zijn, door het kleinere aantal betrokken spieren. De 'Performance of Upper Limb (PUL)' motorische schaal en 'DMD upper limb patient-reported outcome measure (DMD Upper Limb PROM)' zijn gevalideerd als uitkomstmaten voor armfunctie in verschillende natuurlijk beloop studies. Beperkingen van de PUL zijn een plafond-effect in zowel de hogere als lagere waarden van de score en waarnemer-afhankelijkheid. Microsoft Kinect en Leap Motion zijn twee innovatieve systemen die deze beperkingen niet hebben en betere kwantificatie van armfunctie in het dagelijks leven zouden kunnen verzorgen. Het geautomatiseerde scoresysteem zou gemakkelijker in multicenter

trials ingezet kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

1. De relatie tussen spier FF en twee belangrijke klinische eindpunten in verschillende fasen van de ziekte te onderzoeken bij non-ambulante DMD patiënten.

Secundaire doelen:

2. Het gebruik van Microsoft Kinect en Leap Motion exploreren in relatie tot de gevalideerde PUL schaal, DMD Upper Limb PROM, en spier FF, in non-ambulante DMD patiënten.

o De nauwkeurigheid tussen het gebruik van één of twee Leap Motion sensors zal worden vergeleken en het effect van occlusies op submaximale bewegingen zal worden onderzocht.

3. Het definiëren van biologische parameters en qMRI karakteristieken anders dan FF, zoals 'diffusion tensor imaging' (DTI), 'contractile cross-sectional area' (CSA) en 'transverse relaxation time' (T2) van spier, in relatie tot de variabiliteit in armfunctie en spier FF bij non-ambulante DMD patiënten.

Onderzoeksofzet

Studie design en methodes:

Deze observationele studie wordt uitgevoerd door het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Deelnemende patiënten zullen worden geïnccludeerd in de volgende groepen.

- DMD_AA: In staat om de hand naar de mond te bewegen met een 200 gram (200g) wegend kopje (met de elleboog op tafel steunen is toegestaan), en in staat om 10 minuten op een spelcomputer te spelen.

- DMD_UA: Niet in staat om de hand naar de mond te bewegen met een 200g wegend kopje (met de elleboog op tafel steunen is toegestaan), maar wel in staat om 10 minuten op een spelcomputer te spelen.

- DMD_UU: Niet in staat om de hand naar de mond te bewegen met een 200g wegend kopje (met de elleboog op tafel steunen is toegestaan), en niet in staat om 10 minuten op een spelcomputer te spelen.

Patiënten in groep DMD_AA en DMD_UA ondergaan qMRI van de rechter bovenarm en hand, Kinect, Leap Motion en functionele testen bij baseline, 12 maanden en 18 maanden follow-up. Patiënten in groep DMD_UU ondergaan de testen bij baseline en 12 maanden follow-up. Klinische follow-up om verlies van het biceps of duimmuis eindpunt te bepalen zal telefonisch zijn en maximaal 4 jaar duren. Vijftien gezonde op leeftijd gematchte controles zijn nodig voor kalibratie van DTI en CSA waarden. Tien hiervan zullen de testen bij baseline ondergaan. Vijf gezonde controles van 18 jaar en ouder zullen ook een MRI scan krijgen bij 12 en 18 maanden voor MRI kwaliteitscontrole.

Voor het primaire doel, zal de qMRI FF data van de biceps en duimmuis spieren

opleveren. Deze data wordt in een logaritmisch model gepast, waarna de resulterende data geanalyseerd wordt in een survival analyse met 'time varying covariates', tezamen met de datums waarop het klinische eindpunt was bereikt. Uit dit Clinical Endpoints Model (CEM) volgt een hazard ratio.

Voor het tweede doel zullen alle functionele testresultaten gecorreleerd worden aan de DMD Upper Limb PROM resultaten en biceps en duimmuis FF bij baseline. Daarnaast wordt de associatie tussen verschil in functionele scores en DMD Upper Limb PROM resultaten, biceps en duimmuis FF over de 1-jaar en 6-maanden follow-up perioden geëvalueerd.

Het derde doel zal onderzocht worden door middel van lineaire regressie analyses, waarbij geprobeerd wordt met biologische parameters en qMRI karakteristieken variabiliteit in armfunctie (d.w.z. Kinect, Leap Motion en DMD Upper Limb PROM resultaten), en in biceps en duimmuis FF te verklaren.

Inschatting van belasting en risico

Aard en omvang van de belasting en risico's:

Dit onderzoek heeft geen invasieve procedures. Proefpersonen met contra-indicaties voor MRI zullen worden geëxcludeerd. Er zijn geen bekende risicofactoren die geassocieerd zijn met het gebruik van MRI, Kinect en Leap Motion of de toegepaste functionele testen. Deelnemers hebben geen direct voordeel van deelname aan de studie. Wel zal de resulterende data het opzetten van toekomstige klinische trials bij non-ambulante Duchenne patiënten ondersteunen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Inclusie criteria voor non-ambulante jongens en jongemannen met Duchenne spierdystrofie:

1. Leeftijd 8 jaar of hoger.
 2. Non-ambulant gedefinieerd als niet in staat om vijf meter zonder ondersteuning binnenshuis te lopen.
 3. De diagnose Duchenne spierdystrofie moet bevestigd zijn door genetisch onderzoek. , Inclusie criteria voor gezonde controles:
 1. Gezonde leeftijds-gematchte jongens en jongemannen van 8 jaar en ouder.,
- Inclusie criteria voor Leap Motion sub studie gezonde controles:
1. Gezonde mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria voor non-ambulante jongens en jongemannen met Duchenne spierdystrofie:

1. Blootgesteld aan een studie medicijn in de afgelopen 6 maanden vóór deelname aan de huidige studie.
2. Cognitieve beperkingen, die het niet goed mogelijk maken om instructies op te volgen.
3. Niet in staat om gedurende 45 minuten stil te liggen.
4. Recente (< 6 maanden) operatie of trauma van de bovenste extremiteit.
5. Continue beademing overdag via non-invasieve beademing of tracheostomie.

Nachtelijke non-invasieve beademing is niet een contra-indicatie voor deelname aan de studie.

6. Metalen implantaat.

7. Andere contra-indicaties voor MRI blootstelling ('Vragenlijst MRI onderzoek'), Exclusie criteria voor gezonde controles:

1. De aanwezigheid van een spierziekte.

2. Recente (< 6 maanden) operatie of trauma van de bovenste extremiteit.

3. Contra-indicaties voor MRI blootstelling ('Vragenlijst MRI onderzoek'),

Exclusie criteria voor Leap Motion sub studie gezonde controles:

1. Het hebben van een aandoening die het functioneren van de hand en onderarm beperkt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-03-2018
Aantal proefpersonen:	65
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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

CCMO

ID

NL63133.058.17