

Een prospectieve studie naar spiervezel contractiliteit in myositis.

Gepubliceerd: 12-02-2024 Laatste bijgewerkt: 02-05-2025

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de betrokkenheid van myositis-specifieke antilichamen (MSA) en het complementsysteem bij de vermindering van contractiele kracht in spiervezels van patiënten met myositis, de verbetering van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56586

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONTRACT

Aandoening

- Spieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Myositis, spierontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Argenx BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antistoffen, Complement, Immunologie, Myositis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in contractiliteit van spiervezels (specifieke kracht) tussen 1e en 2e biopsie na 10 tot 15 weken behandeling met standaard immunosuppressieve medicatie.

Secundaire uitkomstmaten

Beeldvorming van de spieren:

- MRI:

kwantitatieve beoordeling van oedeem, vet infiltratie en contractiele cross-sectionele gebied, spiervezel integriteit en spiervezelmembraan stabiliteit.

- Echo: kwalitatieve en kwantitatieve analyse, spiervezel elasticiteit en onderzoek naar de richting van spiervezels.

Spierbiopsie: Verandering van histologische markers tussen 1ste en 2de spierbiopsie:

- complement aankleuring in spierbiopsie.

mate van ontstekingsinfiltraten: In een deel van de IMNM patiënten, zal RNA sequencing worden uitgevoerd op immuun cellen in het spierbiopsie.

- aandeel van regenererende en degenererende spiervezels, spiervezel necrose.

Verandering van spierkracht over de tijd

- beoordeling volgens kendall en een isometrische spierkrachtmeting van de knie extensie.

Klinische verbetering/respons op behandeling door middel van de Total Improvement Score.

Gemiddelde dagelijkse prednisondosering.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myositis is een auto-immuun ziekte van de spieren waaraan in Europa 100.000 mensen lijden. Patiënten hebben ernstige spierzwakte en pijn, wat hun dagelijkse activiteiten (lopen, opstaan uit een stoel) en levenskwaliteit sterk beïnvloedt. De helft van de patiënten ontwikkelt long- en hartproblemen als gevolg van ontsteking in meerdere organen. Er is duidelijk behoefte aan betere, patiëntgerichte therapieën, aangezien de huidige behandeling ontoereikend is, bijwerkingen en werkverzuim veroorzaakt, en leidt tot regelmatig ziekenhuisbezoek.

Een beter begrip van de oorzaak van spierzwakte is essentieel om aangrijpingspunten te vinden voor behandeling om spierzwakte te voorkomen of in een vroeg stadium te onderdrukken. Myositis-specifieke auto-antilichamen (MSA) en andere auto-immuun mechanisme zoals het interferon- en complementsysteem veroorzaken directe skeletspierschade. Op basis van eerste experimenten hebben we verminderde spiervezelsamentrekking aangetoond bij myositispatiënten met MSA. Op basis hiervan wordt een twee-staps-benadering voorgesteld om de invloed van MSA op de spiervezelsamentrekking te bepalen.

1. Analyse van de functie van spiervezels uit biopten van patiënten met MSA en de invloed van huidige behandelingen op de spiervezelfunctie.
2. Opzetten van een ex vivo model van spiervezelfunctie in muizen, wat een unieke read-out oplevert voor myositis.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de betrokkenheid van myositis-specifieke antilichamen (MSA) en het complementsysteem bij de vermindering van contractiele kracht in spiervezels van patiënten met myositis, de verbetering van de contractiele kracht in spiervezels na

immunotherapeutische behandeling en het ontwikkelen van een nieuw ex-vivo contractiliteitsmodel voor spiervezels voor myositis-onderzoek. 1) Hoe reageert de spiervezel contractiliteit na reguliere immunosuppressieve behandeling? 2) is de ernst van gestoorde spiervezel contractiliteit voor en na behandeling en verandering over tijd gerelateerd aan klinische uitkomstmaten? 3) tot op welke hoogte is vermindering van spiervezel contractiliteit geassocieerd met huidige bekende klinische parameters zoals: serum, elektrofysiologie en beeldvorming (echo, MRI)?

In het kader van een translationele benadering, willen wij tevens de effecten van het serum (serum, IgG, gepurificeerde antilichamen) van myositis patiënten op spiervezel contractiliteit van muizen onderzoeken. Wij hopen hiermee een ex-vivo model voor toekomstig onderzoek naar oa. MSA's en spiervezelcontractie.

De specifieke doelen van dit onderzoek zijn:

1. het bepalen van de spiercontractiliteit en de verandering hiervan na behandeling in volwassen myositis patiënten met en zonder myositis geassocieerde antilichamen.
2. het correleren van spiervezel contractiliteit met klinische biomarkers: serum, elektrofysiologisch en beeldvorming.
3. het verzamelen van bloed samples om het effect van serum, IgG en antilichamen op spiervezel contractiliteit in muizen te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Doel 1 en 2:

Na regulier bezoek (week 0) aan de polikliniek (of tijdens korte opname), waar de patiënt zal worden gescreend, zullen de patiënten geïncludeerd worden na het ondertekenen van een informed consent. Patiënten zullen worden beoordeeld en onderzocht tijdens dit bezoek en vervolgens zal er een behandeling met immunosuppressiva worden gestart volgens het standaard protocol. De patiënt zal poliklinisch worden vervolgd en na ongeveer 10-15 weken na start met behandeling zal er een poliklinische controle plaatsvinden op de polikliniek. De onderzoeksprocedures op vaste 1 en 2 zullen worden gecombineerd met de hierboven genoemde regulier (poli)klinische bezoeken.

De belasting van de onderzoeken is hieronder uitgeschreven, specifiek per doel van de studie, omdat een deel van de patiënten zal mee doen met gehele studie (doel 1,2 en 3) en een deel enkel zal mee doen aan een deel van de studie (doel 3).

De belasting, gerelateerd aan doel 1 en 2 van de studie, bestaat uit:

week 0 (visite 1, baseline): ALDS vragenlijst zal worden ingevuld door de patiënt, er zal aanvullende hoeveelheid bloed 25 cc worden afgenomen (gecombineerd met reguliere venapunctie). Daarnaast zullen de volgende onderzoeken plaatsvinden:

- verlenging van de MRI spier met 30 minuten
- Isometrische krachtmeting van de knie extensie.
- naald elektromyografie en echo van de spieren.

Het spierbiopt op week 0 wordt afgenomen in het kader van reguliere diagnostiek, en valt hierom niet onder studieprocedure. Deel van het materiaal zal worden gebruikt voor de contractiliteitsmetingen. In een klein deel van de patiënten zal extra stukje spier worden afgenomen gedurende de procedure voor RNA sequencing van inflammatoire cellen.

Week 10-15 (visite 2, follow-up): ALDS vragenlijst zal worden ingevuld door de patiënt, er zal een aanvullende hoeveelheid bloed (25cc) worden afgenomen (gecombineerd met reguliere venapunctie). Daarnaast zullen de volgende onderzoeken plaatsvinden:

- verlenging van MRI spieren met 30 minuten
- isometrische krachtmeting van de knie extensie
- naald elektromyografie, echo van de spieren
- spierbiopt (open of naaldbiopt).

Nb. Het eerste spierbiopt behoort tot de standaard zorg en behoort niet tot de studieprocedures. Overgebleven materiaal van dit biopt zal worden gebruikt voor de contractiliteitsmetingen.

De belasting, gerelateerd aan doel 3 van de studie bestaat uit: - additionele bloedafname van 120 cc (voor experimenten met muizenspiervezels), dit zal worden afgenomen tijdens de reguliere venapunctie die hierboven staat beschreven.

De risico's gereguleerd aan bovenstaande verrichtingen zijn verwaarloosbaar klein. Er kan na het verrichten van een tweede spierbiopt complicaties optreden zoals een infectie of nabloeding, in de praktijk wordt dit zeer zelden gezien en goed te behandelen.

Zoals in ons protocol is beschreven, is er een mogelijkheid voor participanten om deel te nemen aan de gehele studie of aan onderdelen van de studie. 1. Gehele studie, zoals hierboven beschreven (doel 1,2,3) 2. Serum/plasma collectie (doel 3) 3. Serum/plasma collectie en extensie van MRI spieren (gedeeltelijk doel 2 en 3).

De resultaten van deze studie, zullen naar verwachting waardevolle informatie geven betreft a) de humane spiervezel contractiliteit, auto-immuniteit en klinische uitkomstmaten, en b) bijdragen aan de ontwikkeling van een ziekte gebaseerd model.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Volwassenpatiënten (18-80 jaar) met myositis gebaseerd op diagnostische criteria en de aanwezigheid van antistoffen:
 - o IMNM met anti-SRP antistoffen
 - o IMNM met anti-HMGCR antistoffen
 - o IMNM zonder MSA (seronegatief)
 - o (Dermato)myositis met of zonder MSA
- Minimale invaliditeit gedefinieerd als ten minste 10% krachtsverlies op

'manual muscle testing' (MMT) en afwijkende scores op twee andere Core Set Measures (CSM's) van de internationale Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS)-group.

- Nieuw gediagnosticeerde myositis (doel 1+2), vastgestelde diagnose (doel 3)
- Geen afweeronderdrukkende medicatie (uitzonderingen zijn toegestaan; behandelingsduur en dosering bij behandeling in combinatie met medicatievrij tijdsinterval ter beoordeling behandelend arts).
- Getekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- IVlg behandeling tot 12 maanden voorafgaand aan de screening.
- Conditie die waarschijnlijk belemmeringen veroorzaken met
 - o Naleving (wettelijk incompetent en/of gehandicapte patiënten)
 - o De evaluatie van de werking (bijvoorbeeld als gevolg van ernstige pre-existente handicap door andere ziekten, taalbarriere)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 24-06-2024

Aantal proefpersonen: 96

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-02-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2025
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL82487.018.23