

eraSmus medisch ceNTrum skEletaal bReekbaarheid studie

Gepubliceerd: 04-04-2025 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Het doel van deze studie is om het toegevoegde waarde van het integreren van genetische informatie en state-of-the-art fenotypische informatie (klinische metingen) van het musculoskeletal systeem te evalueren bij patiëntengroepen die skeletale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57395

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SINTER

Aandoening

- Overige aandoening
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Breuken

Synoniemen aandoening

bot breekbaarheid; botonkalking

Aandoening

common/complex genetic disorders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: European Research Council

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bot breekbaarheid, complexe ziekten, polygene risicoscore, recall by genotype

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de verschillen in fenotypische kenmerken die beoordeeld worden in Fase 2 in a) individuen met genetisch bepaalde "lage" en "hoge" botmineraaldichtheid (BMD), genomen uit de extremen van de PRSBMD-distributie; en b) patiënten met mastocytose.

Secundaire uitkomstmaten

Andere studieparameters zijn: a) de mate van randomisatie van populatiekenmerken inclusief genetisch bepaalde etnische achtergrond (Europees, Oost-Aziatisch, Sub-Saharaans Afrikaans) tussen de bovenste en onderste 25% van de PRSBMD-distributie; b) verschil in leefstijlfactoren (fysieke activiteit, voedselinname) en stoelgangmicrobioomprofielen van individuen met genetisch bepaalde "lage" en "hoge" BMD; c) lokalisatie van genotyperde deelnemers op een referentie-PRSBMD-distributie van verschillende "moleculaire" fenotypen, met nadruk op mastocytosegevallen en; d) patiëntenperspectief op deelname aan een genetische studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Skeletale fragiliteit (d.w.z. een aanleg voor breuken) ontstaat door verminderde botmassa, voornamelijk door een onevenwicht tussen botresorptie en botvorming; en/ of door defecten in de samenstelling of mineralisatie van de botmatrix. Skeletale fragiliteit ontstaat als reactie op verschillende graden van genetische en omgevingsinvloeden. Bot fragiliteit kan worden geclassificeerd als voortkomend uit osteoporose of als secundair aan predisponerende ziekten of aandoeningen. Osteoporose wordt gedefinieerd als een stille systemische ziekte die zich manifesteert met een lage botmassa en micro architecturale verslechtering van het botweefsel, resulterend in een verhoogd risico op fracturen. De prevalentie en impact van osteoporose nemen toe met de leeftijd en de last die de ziekte met zich meebrengt is hoog in zowel ontwikkelde als ontwikkelingslanden. Anderzijds kan botfragiliteit ook secundair zijn aan diverse ziekten en metabole aandoeningen. Er is bewijs van een verhoogd risico op fracturen bij individuen met een verstoring van het calcium- en mineraalmetabolisme; zowel type 1 als type 2 diabetes, verhoogd valrisico door sarcopenie en/of cognitieve achteruitgang, snel gewichtsverlies, chronische nierziekte, hyperlipidemie en zowel hypothyreoïdie als hyperthyreoïdie, onder andere. In totaal wordt bij tot 30% van de postmenopauzale vrouwen en 50 tot 80% van de mannen vastgesteld dat zij factoren hebben die bijdragen aan het risico op skeletale fragiliteit bij een evaluatie van de onderliggende oorzaken van de ziekte. Botmineraaldichtheid (BMD) gemeten met dual-energy röntgenabsorptiometrie (DXA) wordt gebruikt in de klinische praktijk voor de diagnose en behandeling van osteoporose. Hiervoor wordt BMD gebruikt in de vorm van een T-score (d.w.z. gemeten BMD vergeleken met die van een jongvolwassene van hetzelfde geslacht). Diagnose en behandeling van osteoporose worden gemaakt voor een BMD T-score van -2,5 SD of lager. Deze diagnostische drempel is suboptimaal aangezien meer dan 50% van de fracturen boven de osteoporosedrempel plaatsvinden. Daarom zijn aanvullende hulpmiddelen voor het beoordelen van het fractuurrisico ontwikkeld die naast BMD ook klinische risicofactoren incorporeren (d.w.z. FRAX). Toch blijven nog veel fracturen te voorkomen. Bovendien, huidige behandelingen van osteoporose verminderen slechts 25-50% van het fractuurrisico. Momenteel ondergaat het veld een behandelingscrisis vanwege zorgen over bijwerkingen en veiligheid bij langdurig gebruik. Dit betekent dat er is een groeiende gat tussen individuen die risico lopen op fracturen en degenen die behandeling ontvangen, wat nieuwe onderzoek benaderingen vereist om deze gat te dichten.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om het toegevoegde waarde van het integreren van genetische informatie en state-of-the-art fenotypische informatie (klinische metingen) van het musculoskeletal systeem te evalueren bij patiëntengroepen die skeletale fragiliteit vertonen. Om dit te doen, zullen we een "Recall by Genotype" (RbG) studie opzetten. Het RbG studie maakt een beoordeling van (unconfounded) relaties tussen blootstellingen (risicofactoren) en uitkomsten mogelijk. Met gebruik van polygene scores een genetische bepaalde BMD word gerekend dat de etiologische studie van botfragiliteit faciliteert bij

patiënten. Deze aanpak staat als "bewijs van concept" van een geoptimaliseerd studieontwerpen door gebruik te maken van polygene risicoscores.

Onderzoeksopzet

De studie zal observationeel cross-sectional zijn. Werving zal plaatsvinden in twee stappen met behulp van een Recall by Genotype studieontwerp.

Tijdens Stap 1, worden 5650 patiënten aanwerven die in een van de poliklinieken van Erasmus MC zijn geregistreerd; namelijk in een van het volgende acht poli's van de afdeling Interne Geneeskunde: Botcentrum, Dialectologie, Geriatrie, Centrum Gezond Gewicht, Nefrologie, Schildkliercentrum, Vasculaire Geneeskunde, Mastocytose. Patiënten zullen door hun behandelend arts worden gevraagd of ze toestemmen om gecontacteerd te worden om deel te nemen aan de studie. Het antwoord wordt geregistreerd in het elektronische patiëntdossier HiX. Vervolgens zal de behandelend arts de PIF geven aan de patiënten die instemmen om gecontacteerd te worden. Na minimaal twee weken zullen deze personen een telefoontje ontvangen met een formele uitnodiging om deel te nemen en de mogelijkheid krijgen om verdere uitleg over de studie te ontvangen. In Stap 1 worden patiënten uitgenodigd om te worden genotypeerd. Als ze bereid zijn om deel te nemen, zullen ze worden gevraagd om een elektronisch getekend toestemming te geven. Deelnemers die persoonlijk willen tekenen, zullen dit doen op afspraak met het onderzoekpersoneel op de dag van bloedafname. Patiënten zullen geïnstrueerd worden dat tijdens hun volgende bezoek voor bloedafname gepland voor hun standaardzorg, een extra buisje van 20ml bloed (EDTA) zal worden afgenomen en biobanked voor verdere genetische profilering.

Tijdens stap 2, 1500 genotypeerde patiënten behorend tot de extreems (2x750) van de een polygenic risico score dat bot mineraal dichtheid (PRSBMD) bepaalt worden geselecteerd. Het PRSBMD distributie is gebaseerd op alle genotypeerde deelnemers m.u.v. die van het Mastocytose poly (5250 patiënten). De 1500 geselecteerd deelnemers samen met alle patiënten van de mastocytosis poli zullen opnieuw worden uitgenodigd om een gedetailleerde fenotypering van het musculoskeletale systeem te ondergaan in een speciale onderzoekfaciliteit van het Erasmus MC.

Inschatting van belasting en risico

In Fase 1 van de studie zullen deelnemers eenmalig bloedmonsters afgeven, die verkregen worden tijdens geplande bloedonderzoeken als onderdeel van hun standaard medische zorg. Er wordt geen risico's of direct onmiddellijk voordeel van dit onderzoek verwacht voor de patiënten die deelnemen aan Fase 1.

In Fase 2 zullen de deelnemers profiteren van een beoordeling van hun botgezondheid en/of evaluatie van hun risico op osteoporose.

Zij zullen drie vragenlijsten invullen thuis (max 60 minuten) en eenmalig botbeoordelingsmetingen ondergaan tijdens het bezoek naar een speciale onderzoekfaciliteit van het Erasmus MC (max 60 minuten); als volgt:

Thuis :

- Voedingspatroon vragenlijst (~30 minutes)
- Beweging vragenlijst / IPAQ (~15 minutes)
- Stoelgangmicrobioom (~10-15 minutes)

Op het onderzoekcentrum:

- Mechanografie en-handknijpkracht (~10 minuten)
- OsteoProbe bot microindentatie (~10 minuten)

De micro-indentatie van het bot die één keer op het onderbeen wordt uitgevoerd om de materiaaleigenschappen van het bot te meten, houdt een zeer laag risico op zwelling en infectie op de plaats van toediening in.

Daarnaast zullen de volgende radiologische beoordelingen worden uitgevoerd tijdens het bezoek van Fase 2 op één tijdstip:

- dual-energy X-ray absorptiometrie (DXA) botmineraaldichtheidsmeting (~10 minuten)
- perifere kwantitatieve computertomografie (pQCT) (~10 minuten)
- röntgenfoto van het hele lichaam met EOS Edge (~10 minuten)

Een potentieel risico van deze studie betreft de röntgenstraling van de pQCT, EOS Edge en DXA. De geschatte totale dosis per deelnemer zal 0,104 milliSievert (mSv) zijn, waarvan de schatting van pQCT 0,001 mSv, X-ray EOS Edge 0,10 mSv en de verwachte dosis van de DXA-scan respectievelijk 0,003 mSv zal zijn.

Theoretisch kunnen röntgenblootstellingen schadelijke gezondheidseffecten hebben, maar dit risico is laag gezien deze lage stralingsdoses. Er wordt geen direct onmiddellijk voordeel verwacht voor deelnemende onderwerpen, anders dan de beoordeling van hun musculoskeletale gezondheid.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD

NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

Stap 1

Om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie, moet een proefpersoon voldoen aan alle volgende criteria:

- a) Leeftijd >18 jaar
- b) Patient behandeld in een van de poliklinieken in het Erasmus MC: Botcentrum, Diabetologie, Geriatrie, Centrum Gezond Gewicht, Nefrologie, Schildkliercentrum, Vasculaire Geneeskunde, Mastocytosis
- c) Bloedafname hebben als onderdeel van de geplande zorg in Erasmus MC of al een geschikt monster hebben verstrekt voor gnomische profilering.
- d) Wettelijk bevoegd zijn om geïnformeerde toestemming te begrijpen of een wettelijke vertegenwoordiger hebben.

De inclusie voor Stap 2 wordt bepaald door de "Recall by Genotype" selectie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die aan een van de volgende criteria voldoet, zal worden uitgesloten van deelname aan Stap 1 van deze studie wanneer:

- a) Gediagnosticeerd wordt met een terminale ziekte als gevolg van een chronische aandoening en/of palliatieve behandeling ondergaat
- b) Niet akkoord gaat met het opnieuw benaderd worden voor deelname aan toekomstige studies.

Daarnaast zal voor Stap 2 een potentiële deelnemer die aan een van de volgende criteria voldoet worden uitgesloten voor de osteoprobe meting:

- c) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- d) Lokaal (tibia) oedeem
- e) Lokale huidinfectie of cellulitis
- f) Eerdere klinische of stressfractuur in de tibiadiaphyse
- g) Dermatologische laesies in het meetgebied

h) Gelokaliseerde tibia-laesies zoals bij primaire of metastatische tumor, de ziekte van Paget, de ziekte van Gaucher, enz.

i) Osteomyelitis van de tibia

j) Systemische infectie of koorts (tenzij niet gerelateerd aan van een infectie)

k) Ernstige obesitas ; Gewicht >140kg

l) Allergie voor lidocaïne of een ander lokaal gebruikt anestheticum

m) Patiënten met ernstige co-morbiditeit zullen individueel worden geadviseerd over de haalbaarheid van deelname aan de studie, inclusief: instabiele hartziekte, actieve kanker, ernstige chronische gastro-intestinale ziekte, eindstadium nier- of leverfalen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2025

Aantal proefpersonen: 5650
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL79302.078.24