



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Outcome measures in Duchenne muscular dystrophy

Naarding, K.J.

Citation

Naarding, K. J. (2023, March 16). *Outcome measures in Duchenne muscular dystrophy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3571791>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3571791>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het overkoepelende doel van dit proefschrift was om uitkomstmaten te identificeren voor Duchenne spierdystrofie (DMD), die met name in rolstoelgebonden patiënten een klinische relevant verschil kunnen vaststellen in de korte periode die binnen medicijnonderzoeken beschikbaar is. Het gebruik van dergelijke uitkomstmaten zou kunnen leiden tot kleinere patiëntengroepen in medicijnonderzoeken en een lagere belasting voor patiënten.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht welke redenen patiënten en/of hun verzorgers opgaven om niet mee te doen aan drie observationele studies voor patiënten met DMD en één studie voor patiënten met Becker spierdystrofie (BMD). Eerst hebben we onderzocht of leeftijd, reistijd, *DMD* genmutatie en leeftijd van verlies van loopfunctie overeenkomstig waren tussen mensen die wel of niet meededen aan de studies. We verkregen deze informatie uit de landelijke patiëntendatabase, de Dutch Dystrophinopathy Database. Het bleek dat deelnemers over het algemeen representatief waren voor de patiëntgroepen die aan elk onderzoek mee konden doen. Wel deden in geen van de onderzoeken patiënten mee met mutaties die gerelateerd zijn aan meer leer- en gedragsproblemen (exonen 63 t/m 79), en waren deelnemers jonger dan patiënten die niet meededen in de studie naar uitkomstmaten van de armen in rolstoelgebonden DMD patiënten (hoofdstuk 4, 5 en 6). Dit suggereert dat het onderzoek met patiënten in latere ziektestadia van DMD uitdagender kan zijn wat betreft de inclusie. De vaakst gerapporteerde redenen om niet mee te doen met onderzoek waren de 'Belasting van het studieprotocol' (38%), 'MRI' (30%), en 'reistijd' (19%).

Onze resultaten benadrukken dat landelijke patiëntendatabases kunnen worden gebruikt om deelnemers aan onderzoek te vergelijken met patiënten die niet meedoen, waardoor vastgesteld kan worden dat observationeel onderzoek representatief is voor de gehele patiëntenpopulatie. Daarnaast suggereren de resultaten dat de volgende factoren deelname van patiënten aan onderzoek zou kunnen faciliteren en doen toenemen: 1) betrokkenheid van patiënten in het ontwerp van nieuwe studies optimaliseren, 2) de MRI ervaring verbeteren, 3) observationeel onderzoek integreren in de patiëntenzorg.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of het vetpercentage (FF) in de vastus lateralis (VL) spier gemeten met kwantitatieve MRI (qMRI) een aanvullend voorspellende waarde heeft bovenop de leeftijd op verlies van de loopfunctie. Dit werd onderzocht in twee cohorten, één van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC; n=19) en de andere van Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC; n=15). Er was een uitstekende interbeoordelaars-betrouwbaarheid voor het meten van de VL FF met qMRI. Dit ondersteunt de haalbaarheid van het gebruik van spier qMRI data in multicenter onderzoeken. VL FF bleek aanvullend voorspellende waarde te hebben op de leeftijd van verlies van loopfunctie in het LUMC cohort (hazard ratio 1.15, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.05-1.26, $p=0.003$). Dit is van belang, omdat het een directe relatie tussen een belangrijke ziektemijlpaal en de

uitkomstmaat qMRI FF suggereert, wat noodzakelijk is om deze uitkomstmaat als primair eindpunt in medicijnonderzoeken te kunnen gebruiken.

Hetzelfde resultaat werd niet gevonden in het CCHMC cohort (hazard ratio 0.96, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.84-1.10, $p=0.569$). Dat zou verklaard kunnen worden door het kleine aantal patiënten dat de loopfunctie had verloren (drie) in dit cohort van minder ernstig aangedane patiënten. We toonden VL FF resultaten in groeicurves, welke gebruikt zouden kunnen worden om patiënten te stratificeren in medicijnonderzoeken met een klein aantal deelnemers. Hoewel de resultaten in een groter cohort met prospectieve vaststelling van de ziektemijlpaal zouden moeten worden bevestigd, ondersteunen onze resultaten het gebruik van met qMRI gemeten spier FF als primair eindpunt of methode voor stratificatie binnen medicijnonderzoek voor DMD.

In **hoofdstuk 4** werd dezelfde methode als in hoofdstuk 3 gebruikt, maar dan in een prospectieve studie en voor de relatie tussen qMRI FF van een armspier en het bereiken van een ziektemijlpaal bij rolstoelgebonden patiënten met DMD ($n=20$). We onderzochten de aanvullend voorspellende waarde van elleboogflexie FF (48 MRI's) op de leeftijd van verlies van de hand-naar-de-mond beweging. Vier-punten Dixon MRI scans van de rechter bovenarm werden verricht op het eerste meetpunt en bij controle na 12, 18 of 24 maanden. Verlies van de hand-naar-de-mond beweging werd vastgesteld bij studie bezoeken en door middel van telefonische controle elke 4 maanden. Elleboogflexie FF bleek aanvullend voorspellende waarde te hebben op de leeftijd van verlies van de hand-naar-de-mond beweging in rolstoelgebonden DMD patiënten (hazard ratio 1.12, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.04-1.21, $p=0.002$). Dit resultaat bevestigde de relatie tussen qMRI spier FF en belangrijke ziekte mijlpalen in DMD, en ondersteunt daarmee de klinische relevantie van een eventueel effect van een behandeling op qMRI spier FF. Daarmee wordt het gebruik van qMRI spier FF als primair eindpunt in DMD ondersteund. Ook kan qMRI spier FF de ziekte-ernst en progressie helpen bepalen en kan dit gebruikt worden voor stratificatie en zo mogelijk het ontwerp van nieuwe studies vergemakkelijken.

In **hoofdstuk 5** hebben we qMRI resultaten beschreven van de handspieren van rolstoelgebonden DMD patiënten die meededen aan de longitudinale studie naar uitkomstmaten van de armen. Er was minimale vervetting (9.7% versus 7.7%, $p=0.043$) en de T2 relaxatietijd in spierweefsel ($T_{2_{\text{water}}}$) was toegenomen (31.5 ms versus 28.1 ms, $p<0.001$) vergeleken met de gezonde controle. Deze resultaten wezen erop dat de ernst van spierpathologie in de duimmuis spieren zich in een vroeg stadium bevond in ons cohort van rolstoelgebonden patiënten. Daarnaast toonden de afname in duimknijpkracht (2.857 kg naar 2.243 kg, $p<0.001$) en in Performance of the Upper Limb (PUL) 2.0 totale score (29 punten naar 23 punten, $p<0.001$) over de periode van een jaar dat er meetbare ziekteprogressie is binnen de mogelijke tijdsduur van een medicijnonderzoek. Bij de controleafspraken konden alle patiënten de handen nog functioneel inzetten. Samen met de matige tot sterke correlatie tussen spieromvang en functie, wijzen deze resultaten erop

dat de duimmuis spieren een waardevol en meetbaar behandeldoel zijn voor systemische of lokale therapie, zelfs bij een gevorderd ziektestadium. Als vervolgstap in het uitkomstmaten onderzoek in DMD zou vastgesteld moeten worden of er een directe relatie bestaat tussen qMRI van de duimmuisspier of duimknijpkracht en een belangrijke ziektemijlpaal.

In **hoofdstuk 6** beschreven we resultaten van vier innovatieve uitkomstmaten van armfunctie welke werden gemeten met apparaten uit de gaming industrie. Deze data werd verzameld binnen de longitudinale studie naar uitkomstmaten van de armen in rolstoelgebonden DMD patiënten. De vier uitkomstmaten werden ontwikkeld in de vorm van een spel en leverden een continue uitkomstparameter op zonder maximumscore, wat tot doel had nadelen van huidige uitkomstmaten te vermijden, zoals een bodem- en plafond-effect, afhankelijkheid van een observator, en problemen met motivatie. Voor het vaststellen van de actieve range of motion (aROM) van de pols en hand werd een Leap Motion sensor gebruikt, en voor de andere drie uitkomstmaten werd een Microsoft Kinect v2 sensor gebruikt. Een stapsgewijze analyse werd gebruikt om de vier technologische uitkomstmaten te beoordelen op gebied van kwaliteitscontrole, construct validiteit, betrouwbaarheid, concurrente validiteit, verandering over de tijd en patiënten ervaring. Het Ability Captured Through Interactive Video Evaluation (ACTIVE) spel werd gebruikt om het bereikte volume van de armen te meten met de Kinect sensor, en dit vertoonde de meeste potentie in de stapsgewijze analyse. ACTIVE verschilde tussen patiënten en gezonde controles ($p < 0.001$), nam significant af over 12 maanden (5.6 punten, $p = 0.030$), en werd door patiënten als leuk ervaren. Alle vier uitkomstmaten werden ook gecorreleerd met en vergeleken met resultaten van de PUL 2.0. Er was een sterke correlatie tussen ACTIVE en PUL ($\rho = 0.76$). Echter was de gestandaardiseerde gemiddelde reactie (SRM) van ACTIVE onder de 0.8. De SRM is een veel gebruikte drempel, waarbij een waarde boven 0.8 wijst op een goede reactie over de tijd. PUL 2.0 gaf vergelijkbare resultaten als ACTIVE op de meeste onderdelen van de stapsgewijze analyse, maar had een SRM boven de 0.8. Uitkomstmaten die gebaseerd zijn op hardware of software van de gaming industrie kunnen nadelen van huidige uitkomstmaten vermijden, zoals afhankelijkheid van een observator en problemen met motivatie. Echter zorgt gebrek aan inzicht in de beperkingen van software en hardware door intellectueel eigendom, en mogelijke software updates en productiestops voor hardware, ervoor dat deze uitkomstmaten een black box zijn wat hun gebruik in medicijnonderzoek in gevaar kan brengen.

