

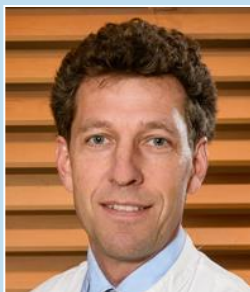
Update research LUMC en trials

20 mei 2017

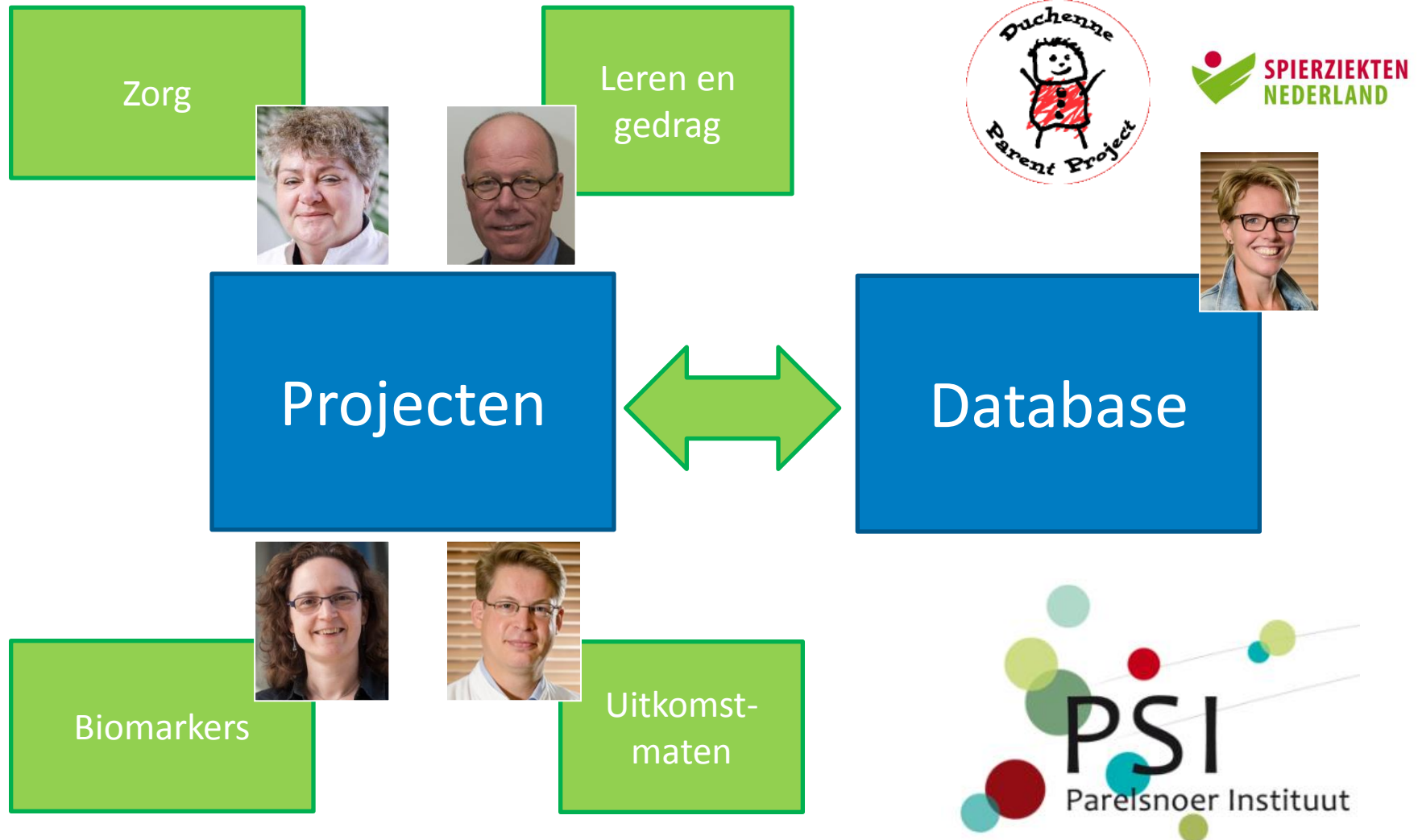
Erik Niks, kinderneuroloog
Chiara Straathof, neuroloog
Nathalie Doorenweerd, onderzoeker



DUCHENNE CENTRUM NEDERLAND



Projecten



Progressieve spierzwakte



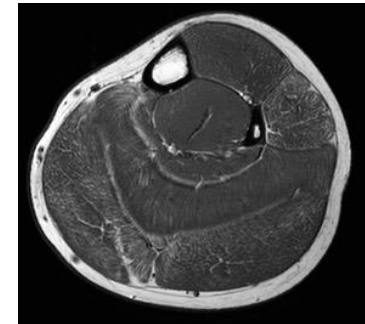
Het plan...



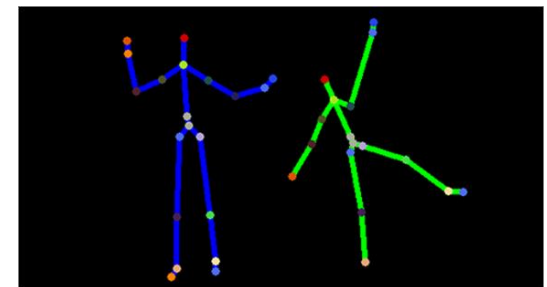
- Inclusie in heel Nederland
 - Jong en oud
 - Klinische testen

- BIOMARKERS
 - Bloed – urine – DNA

- MRI



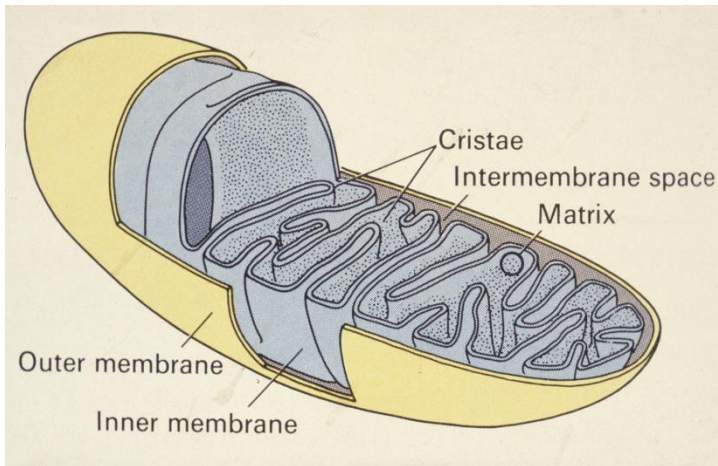
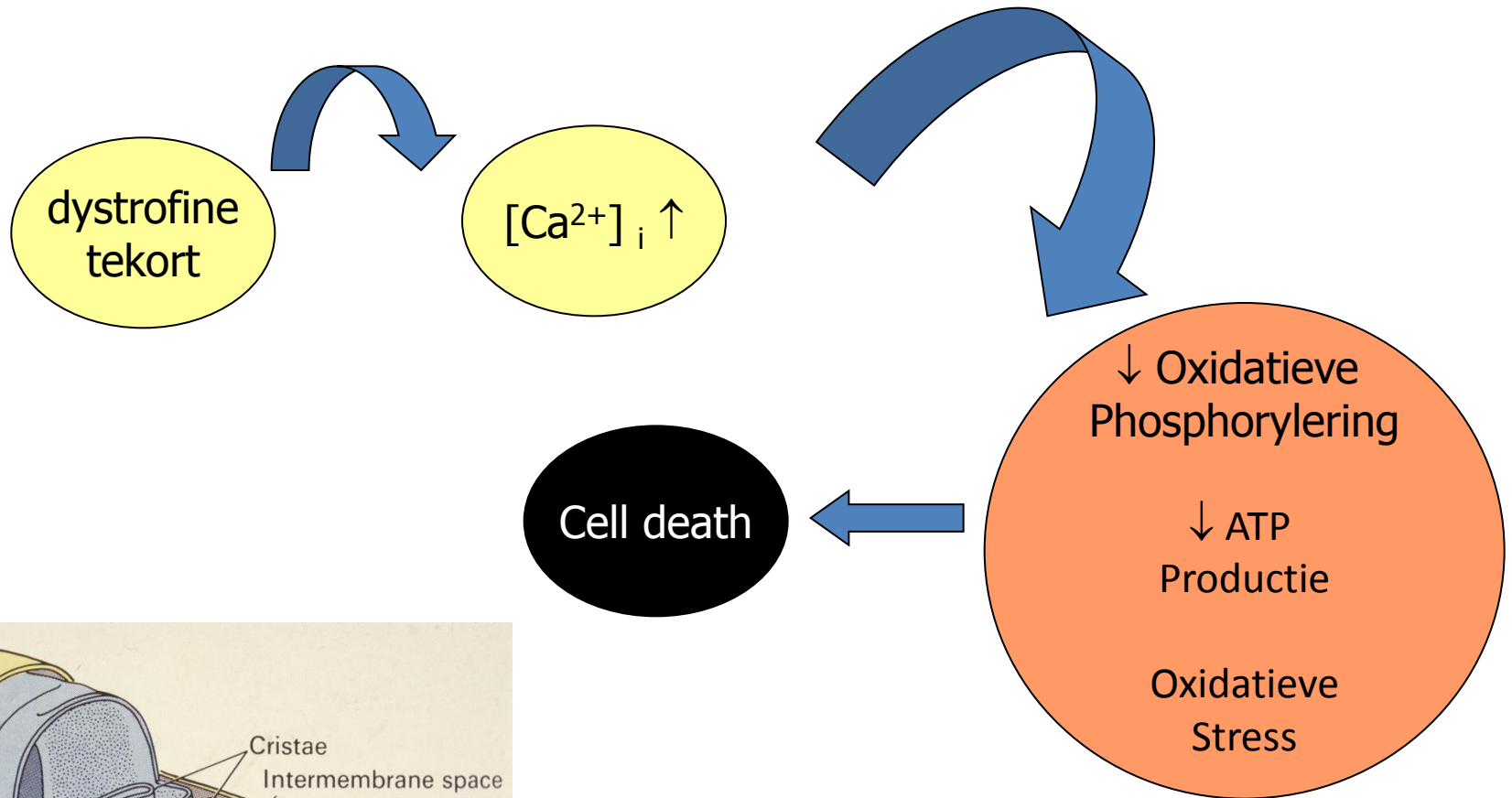
- BEWEGINGSANALYSE



Idebenone vs Placebo bij patiënten met DMD en steroid gebruik

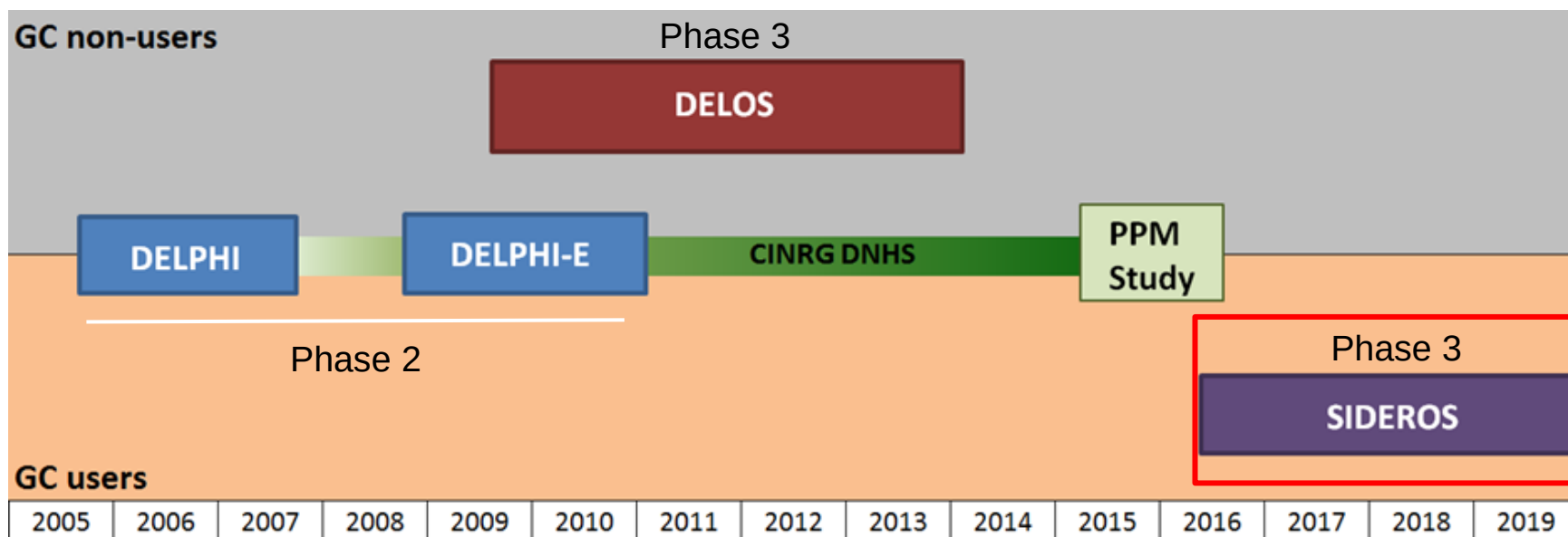


Mitochondriale stoornis in DMD



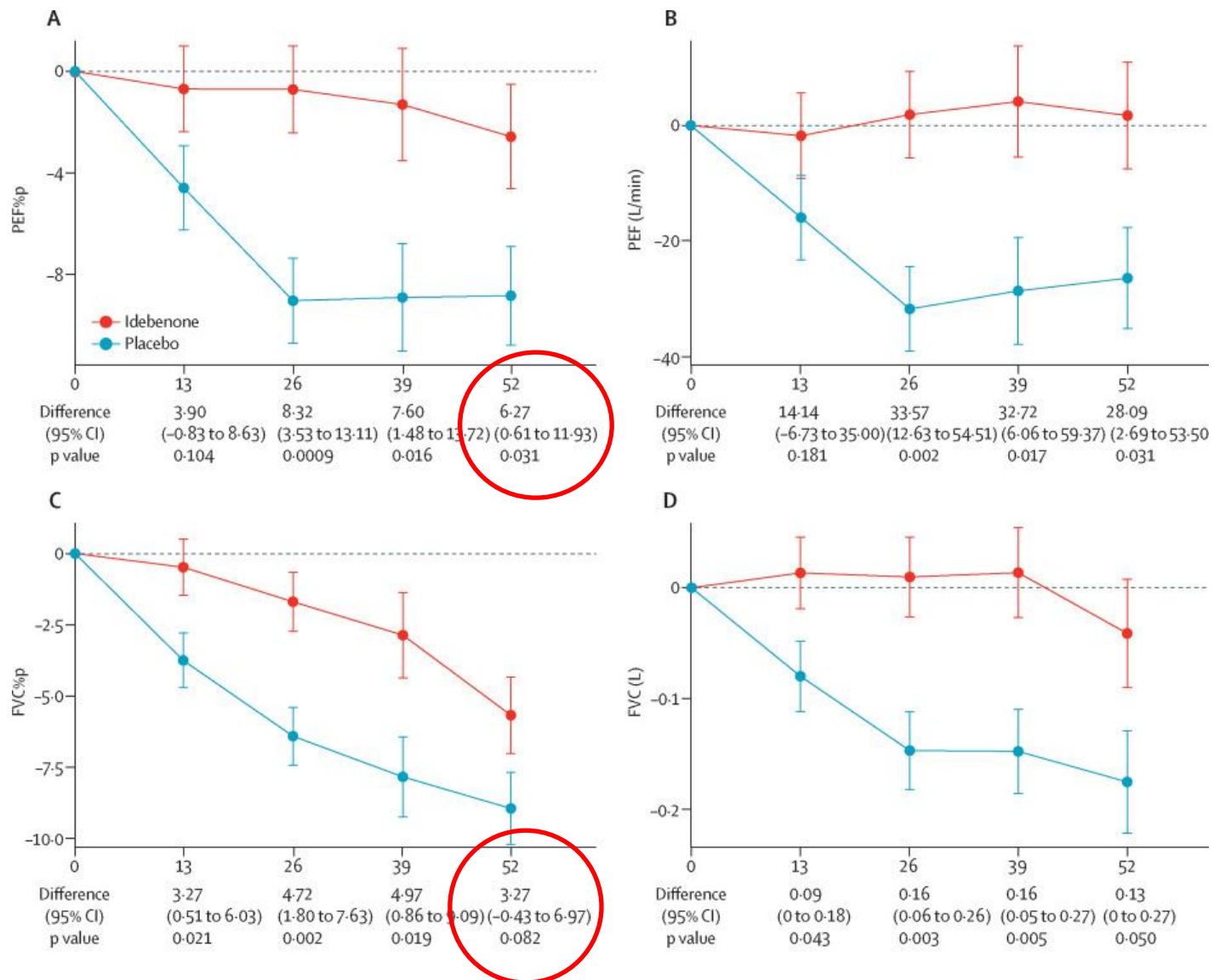
wetenschappelijke hypothese
toepassing **Idebenone** in DMD

Studies met idebenone bij Duchenne MD



GC: glucocorticoid steroids; PPM study: prospectively planned matching study

DELOS trial: Resultaten longfunctie (PEF en FVC)



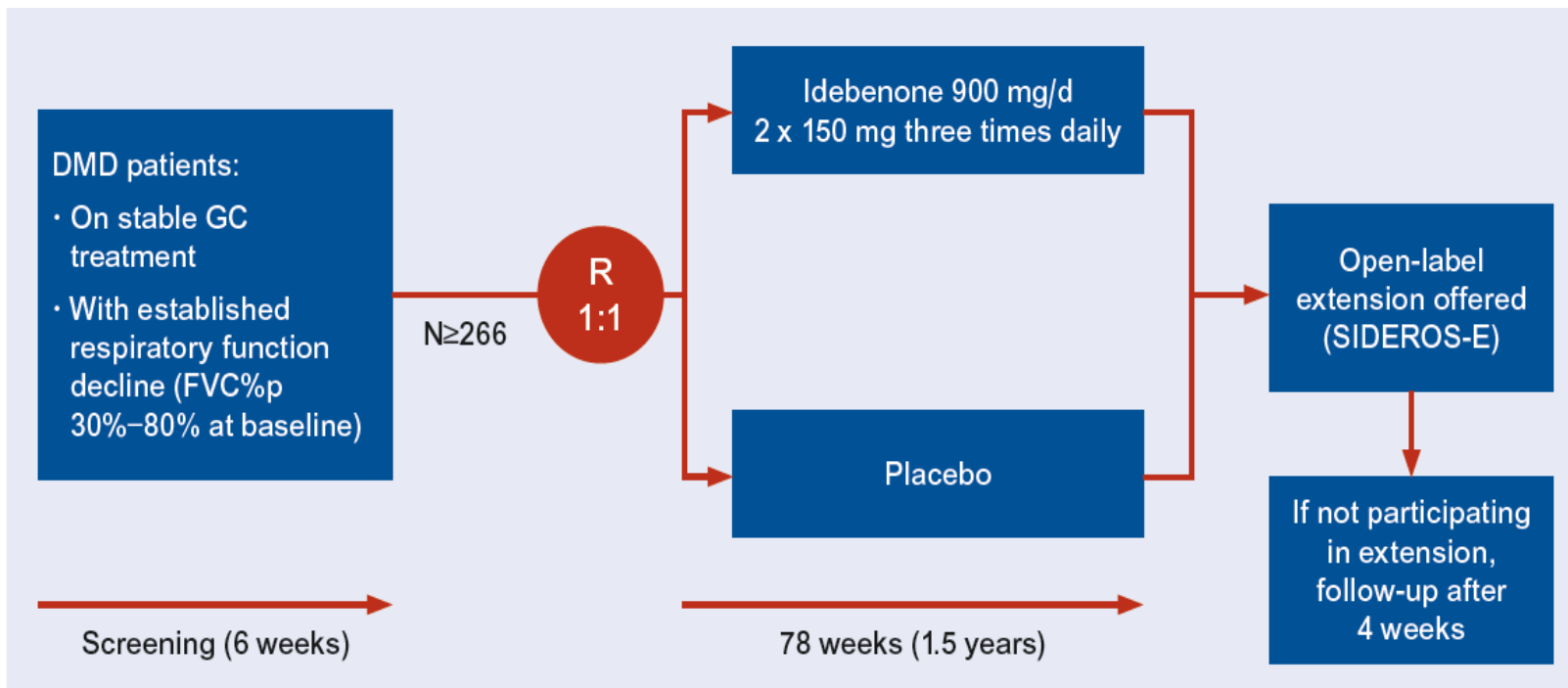
Resultaten DELOS trial in DMD 900 mg/dag

- Bijwerkingen: mild
 - diarree (25 vs 12%);
 - gastroenteritis (19 vs 3 %);
 - (hoofdpijn, nasopharyngitis)
- Minder luchtweginfecties in behandelgroep*
(6/31 vs 17/33 patiënten)
C/ veilig middel
mild effect bij patiënten zonder steroïden ⇒
registratieprocedure is gestart

SIDEROS trial: start 2017

Onderzoeksvraag:

De werkzaamheid van idebenone (ten opzichte van placebo) op vertraging van de achteruitgang in longfunctie bij patiënten met DMD die glucocorticoids (GCs) gebruiken



SIDEROS trial: inclusie criteria en eindpunten

Inclusion criteria

- diagnose DMD bevestigd
- FVC%p: ≤ 80 and $\geq 30\%$
- Steroid gebruik (GC): > 12 maanden voor inclusie
- Reproduceerbare FVC%p ($< 15\%$ verschil tussen Screening en Baseline)
- Ingeënt tegen pneumococ bacterie en jaarlijks tegen influenza (griep prik)

Eindpunten

Primair:

Verandering in FVC

Secondaire en overige eindpunten:

- Longfunctieparameters
- Luchtweginfecties
- Gebruik antibiotica

Wat houdt deelname in?

- Screening en inclusie criteria: longfunctie $\geq 30\%$ en $\leq 80\%$
- Vaccinatie pneumococ: evt. via huisarts
- Bezoek ziekenhuis iedere 3 maanden gedurende 18 maanden
- Tabletten 3x 2 tabletten tijdens de maaltijd.
dubbel blind: Idebenone of placebo
- Wekelijks thuis longfunctie blazen met handapparaatje
- Dagboek bijhouden: tablet inname, bijwerkingen
- Na beëindiging studie (Visit 8/Week 78) is deelname aan open-label extension study (SIDEROS-E) mogelijk.

Hoe wordt longfunctie gemeten?



Spirometer – Bij iedere study visit

- Test wordt uitgevoerd op de longfunctie afdeling
- Peak Expiratory Flow (PEF)
- Forced Expiratory Volume in 1 sec (FEV1)
- Forced Vital Capacity (FVC)



nmd-1 device - bij iedere study visit & wekelijks thuis

- Peak Expiratory Flow (PEF)
- Forced Expiratory Volume in 1 sec (FEV1)
- Bij iedere study visit breng je de NMD device mee, de data worden gedownload

Deelnemende centra in Nederland



Radboudumc

Voor vragen:

Dr C.S.M. Straathof
Duchenne@lumc.nl

Dr. I.J.M de Groot
Imelda.deGroot@radboudumc.nl

Givinostat
Myostatine remming
Vamorolone

Givinostat

Drank, tweemaal daags

Ongeveer 200 kinderen wereldwijd

Lopende jongens, ≥ 6 jaar, met corticosteroiden

Verhouding 2:1 met placebo

4 stair climb test voor en na 18 maanden



Myostatine remming: BMS-986089

Onderhuidse injecties 1 keer per week

Ongeveer 160 kinderen wereldwijd

Lopende jongens, tussen 6 en 11 jaar, met corticosteroiden

Twee doseringen ten opzichte van placebo

4 stair climb test voor en na 48 weken



Bristol-Myers Squibb

Vamorolone: mogelijk alternatief voor steroiden

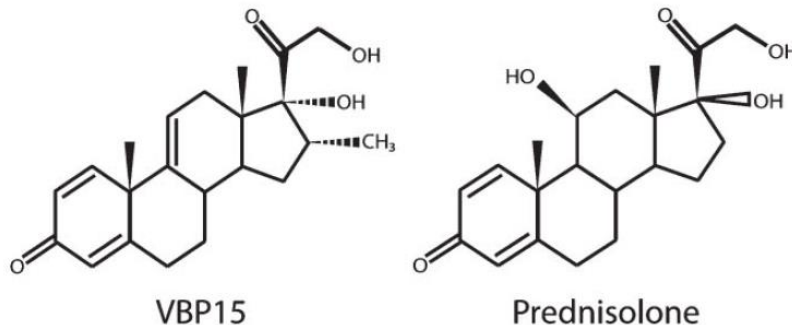
Ongeveer 100 jongens

Lopende jongens, 4 tot 7 jaar, zonder corticosteroïden

Twee doseringen

Effectiviteit in vergelijking met placebo

Bijwerkingen in vergelijking met prednison



HET BREIN BIJ DUCHENNE



MRI onderzoek

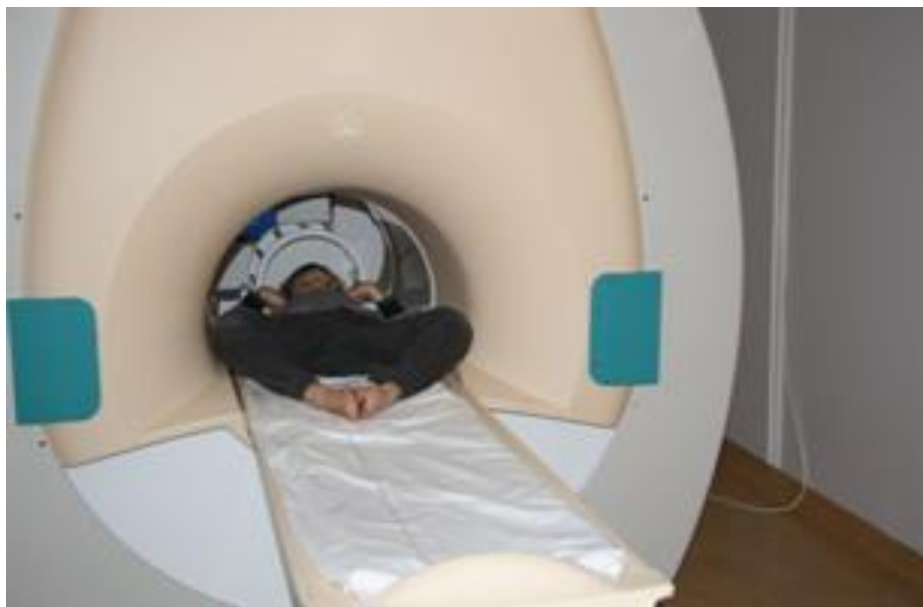


Verschillende metingen met MRI

30 jongens met DMD (8-18 jaar) en
22 jongens zonder Duchenne (8-16 years)

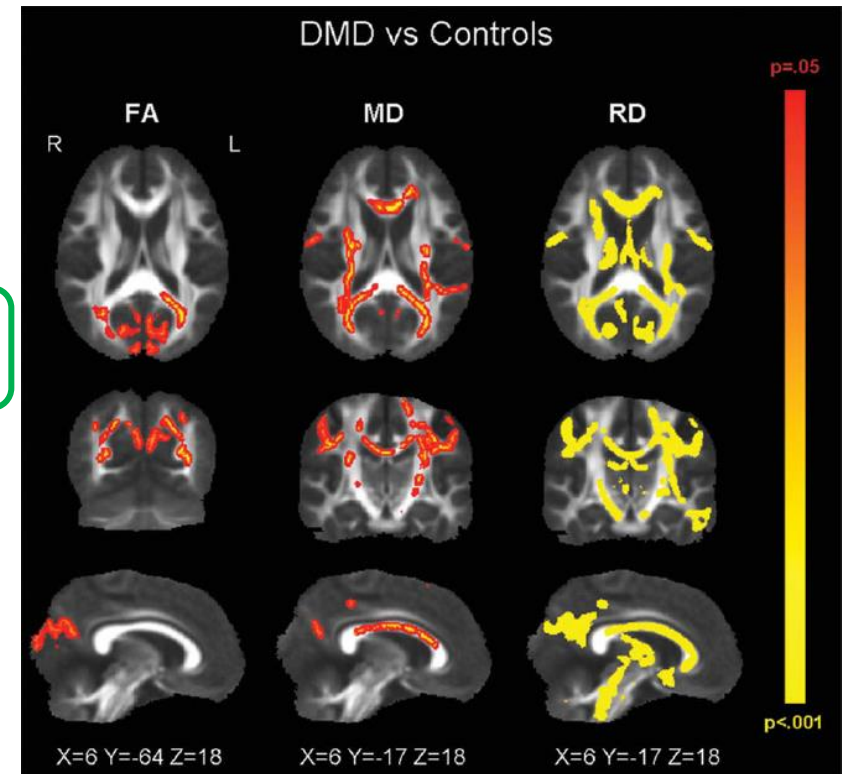
MRI:

- Anatomie
- Doorbloeding van de hersenen



Eerder gerapporteerde bevindingen

Volumes	Control	DMD
Intracranial, cm ³	1,651 ± 95	1,584 ± 137
Total brain, cm ³	1,430 ± 78	1,355 ± 118 ^a
Grey matter, cm ³	811 ± 42	757 ± 56 ^b
White matter, cm ³	619 ± 45	598 ± 70
CSF, cm ³	222 ± 30	229 ± 32



Reduced Cerebral Gray Matter and Altered White Matter in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy

Nathalie Doorenweerd, MSc,^{1,2,3} Chiara S. Straathof, MD,³ Eve M. Dumas, PhD,³
 Pietro Spitali, PhD,⁴ Ieke B. Ginjaar, PhD,⁵ Beatrijs H. Wokke, MD,³
 Debby G. Schrans, MSc,⁶ Janneke C. van den Bergen, MD,³
 Erik W. van Zwet, PhD,⁷ Andrew Webb, PhD,¹ Mark A. van Buchem, MD, PhD,¹
 Jan J. Verschuuren, MD, PhD,³ Jos G. Hendriksen, PhD,^{6,8} Erik H. Niks, MD, PhD,³
 and Hermien E. Kan, PhD^{1,2} **ANN NEUROL 2014;76:403-411**

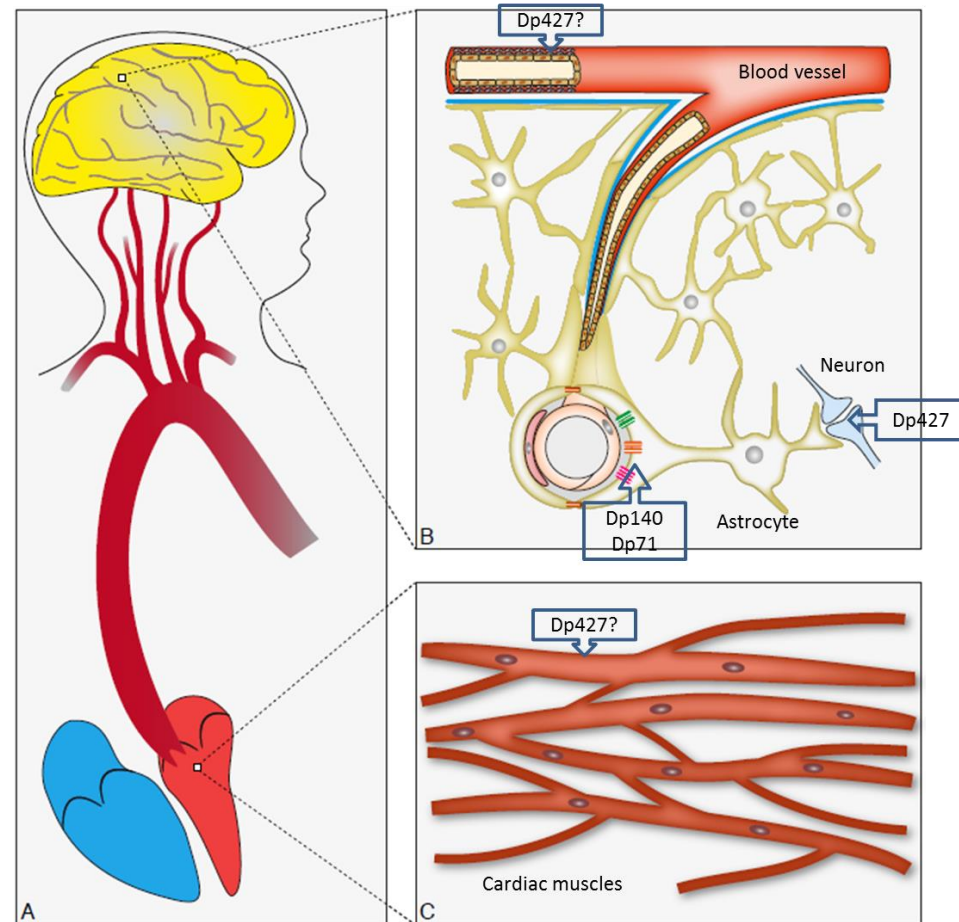
MRI: Doorbloeding van de hersenen

De hersenen:

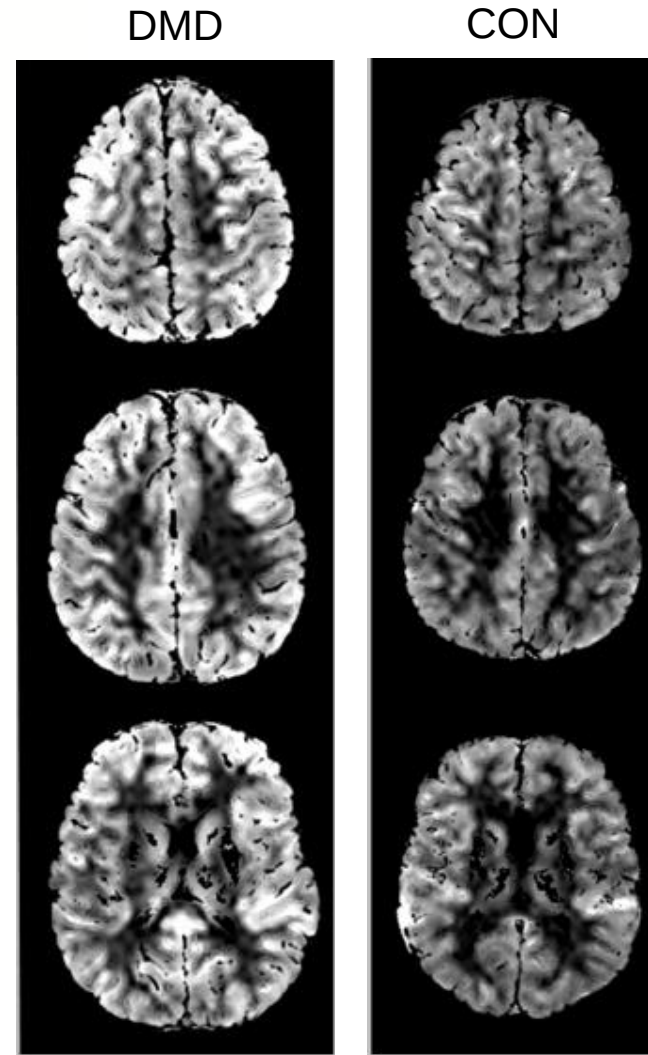
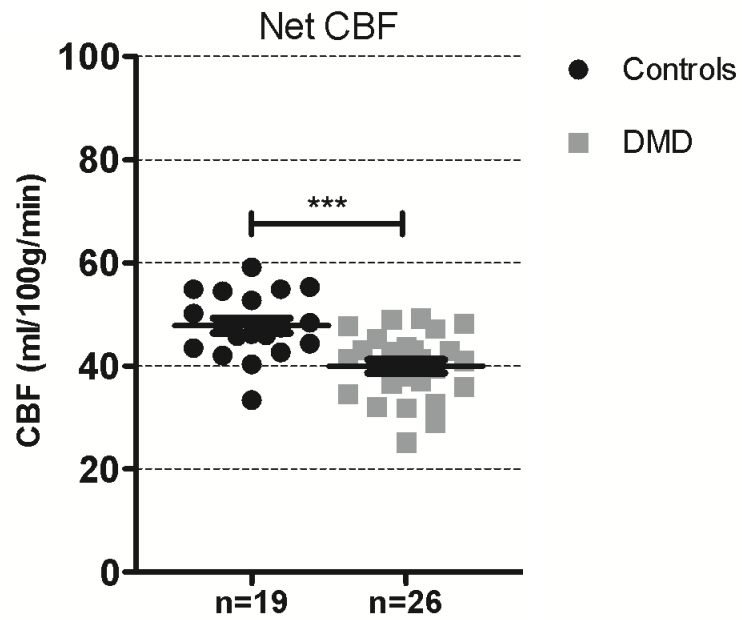
~2% lichaamsgewicht

Consumeert ~20% energie

Dystrofine eiwit bevindt zich ook in bloedvaten



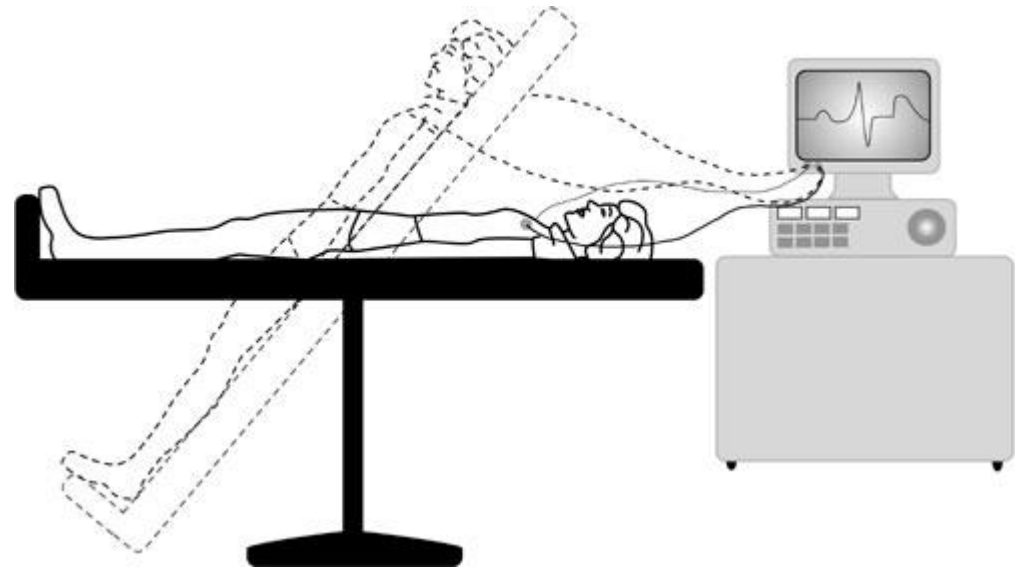
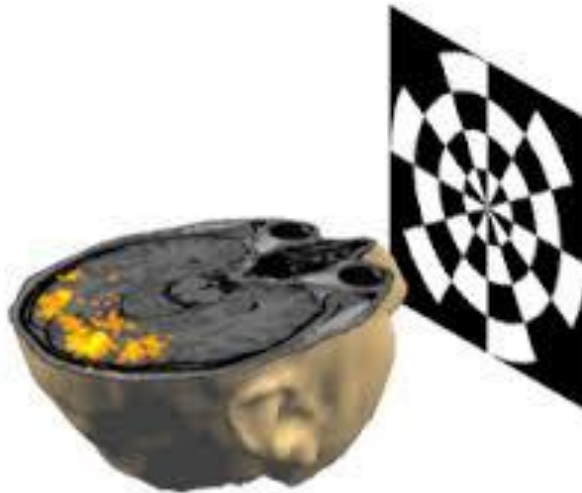
Doorbloeding van de hersenen



Vervolgonderzoek hersendoorbloeding

MRI met een taak

Bloeddrukmetingen met een kantel bed





ELSEVIER



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 27 (2017) 29–37



www.elsevier.com/locate/nmd

Decreased cerebral perfusion in Duchenne muscular dystrophy patients

Nathalie Doorenweerd^{a,b,c,*}, Eve M. Dumas^{c,1}, Eidrees Ghariq^{a,b}, Sophie Schmid^{a,b},
 Chiara S.M. Straathof^c, Arno A.W. Roest^c, Beatrijs H. Wokke^c, Erik W. van Zwet^d,
 Andrew G. Webb^a, Jos G.M. Hendriksen^{d,e}, Mark A. van Buchem^a, Jan J.G.M. Verschuuren^c,
 Iris Asllani^f, Erik H. Niks^c, Matthias J.P. van Osch^{a,b}, Hermien E. Kan^{a,b}

^a Department of Radiology, C.J. Gorter Center for High Field MRI, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

^b Leiden Institute for Brain and Cognition, Leiden, The Netherlands

^c Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

^d Department of Medical Statistics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

^e Department of Neurology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

^f Department of Biomedical Engineering, Rochester Institute of Technology, Rochester, NY, USA

Received 14 April 2016; received in revised form 17 August 2016; accepted 11 October 2016

28 juni: symposium hersenontwikkeling en DMD

Programma

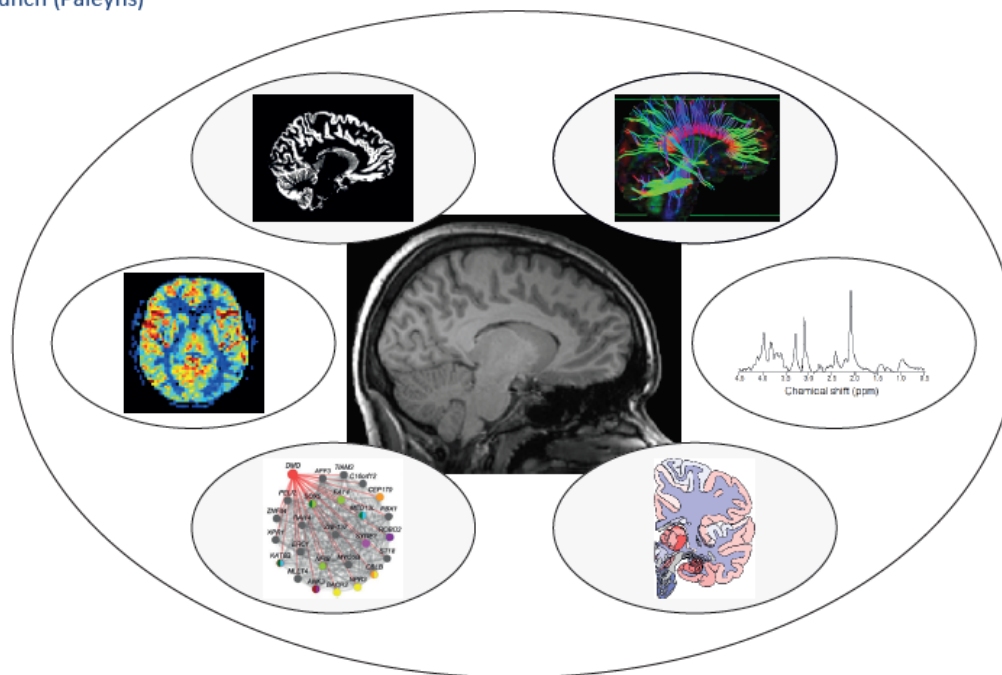
10:00-10:30	Ontvangst en registratie
10:30-10:35	Welkom <i>Prof. dr. Jan J.G.M. Verschuuren</i>
10:35-11:00	Het ontwikkelende brein <i>dr. Lara Wierenga</i>
11:00-11:25	Neuropsychologie en Duchenne spierdystrofie <i>dr. Jos G.M. Hendriksen</i>
11:25-11:50	Preclinical assessment of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy <i>Prof. dr. Volker Straub</i>
11:50-12:15	MRI hersenonderzoek bij Duchenne spierdystrofie <i>Nathalie Doorenweerd</i>
12:15-13:00	Lunch (Paleyhs)

Locatie

Collegezaal 4, Gebouw 1
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden

Registratie

<https://www.lumc.nl/org/radiologie/medewerkers/ndoorenweerd>



Vragen...

