



280ste ENMC Internationale Workshop

Locatie: Hoofddorp, Nederland

Titel: Diagnostische criteria en uitkomstmaten bij primaire mitochondriële myopathieën

Datum: 22-24 november 2024

Organisatoren: Prof. M. Mancuso (Italië), Prof. C. Kornblum (Duitsland)

Vroege carrière onderzoekers (ECR): Dr. P. Lopriore (Italië), Dr. L. Semmler (Duitsland)

Vertalingen van dit verslag door:

Duits door Dr. Luisa Semmler; Italiaans door Dr. Piervito Lopriore; Spaans door Dr. Marcello Bellusci; Frans door Dr. Manuel Schiff; Deens door Prof. John Vissing; Nederlands door Dr. Mirian Janssen; Hongaars door Prof. Rita Horvath

Deelnemers:

Prof. M. Mancuso (Italië), Prof. C. Kornblum (Duitsland), Dr. R. Artuch (Spanje), Dr. M. Bellusci (Spanje), Prof. E. Bertini (Italië), Prof. V. Carelli (Italië), Dr. J. van den Aamee (Verenigd Koninkrijk), Prof. F. Distelmaier (Duitsland), Prof. M. Hirano (VS), Prof. R. Horvath (Verenigd Koninkrijk), Dr. M. Janssen (Nederland), Prof. A. Karaa (Frankrijk/VS), Prof. T. Klopstock (Duitsland), Dr. C. Lamperti (Italië), Prof. R. McFarland (Verenigd Koninkrijk), Dr. Y. Ng (Verenigd Koninkrijk), Prof. M. Schiff (Frankrijk), Prof. S. Servidei (Italië), Prof. T. Taivassalo (VS), Prof. J. Vissing (Denemarken), Dr. P. Lopriore (Italië), Dr. L. Semmler (Duitsland), K. Waller (patiëntvertegenwoordiger, Verenigd Koninkrijk), Dr. V. Stoyanova-Beninska (Nederland)

Achtergrond en Doelstellingen:

Primaire mitochondriële ziekten (PMZ) vormen een diverse en complexe groep genetische aandoeningen die de structuur of functie van het mitochondriële oxidatieve fosforylering (OXPHOS)-systeem aantasten. Deze ziekten ontstaan door mutaties in zowel nucleair DNA (nDNA) als mitochondrieel DNA (mtDNA) en worden beschouwd als een van de meest voorkomende aangeboren stofwisselingsziekten, met een geschatte prevalentie van ongeveer 1 op de 5.000 volwassenen. PMZ treffen vaak de perifere zenuwen en spieren, waardoor ze een belangrijke groep van erfelijke neuromusculaire aandoeningen vormen. De klinische diagnose van PMZ is uitdagend vanwege hun multisysteem-karakter, wat de betrokkenheid van verschillende medische specialismen vereist. Daarnaast kent het vakgebied aanzienlijke belemmeringen, waaronder een gebrek aan uitgebreide informatie over het natuurlijke verloop van PMZ en de huidige biomarkers (merkstoffen) die worden gebruikt voor diagnose en voorspelling van de ernst. Deze biomarkers hebben vaak een beperkte gevoeligheid en specificiteit.

Primaire mitochondriële myopathieën (PMM) vormen een subgroep van PMZ die voornamelijk de skeletspieren aantasten. Deze aandoeningen kunnen zich op elke leeftijd manifesteren, maar ernstigere fenotypes treden vaak eerder in het leven op. In november 2016 kwam het merendeel van de voorgestelde deelnemers aan deze workshop bijeen in Rome en publiceerde een consensusdocument getiteld "*Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults*" deze bijeenkomst werd PMM voor het eerst

duidelijk gedefinieerd als een specifieke entiteit, en werden aanbevelingen gedaan voor uitkomstmaten bij zowel kinderen als volwassenen. Sindsdien zijn talrijke klinische trials uitgevoerd, lopen er nog steeds onderzoeken, of staan nieuwe studies op het punt van starten. Bovendien zijn er meerdere observationele studies over PMM gepubliceerd en hebben meer dan tien farmaceutische bedrijven de ontwikkeling van nieuwe moleculen gericht op PMM aangekondigd.

Gezien deze positieve ontwikkelingen was een actualisering en uitbreiding van de consensus over PMM noodzakelijk. Dit omvatte het opnemen van nieuwe uitkomstmaten (OMs), patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) en nieuwe potentiële biomarkers voor studies naar het natuurlijke verloop van PMM en klinische interventie trials. Daarnaast was er behoefte aan richtlijnen voor het gebruik van nieuwe digitale gezondheidstechnologieën (DHT) om hun potentieel in te zetten.

De primaire doelen van de workshop waren:

- Het herzien en bijwerken van de definitie van PMM, met geharmoniseerde criteria voor de diagnose van PMM en zijn fenotypes.
- Het delen en evalueren van gegevens over het natuurlijke verloop van PMM bij zowel volwassenen als kinderen.
- Het onderzoeken van uitkomstmaten en praktische uitdagingen, voortbouwend op ervaringen uit het vorige consensusdocument, en het trekken van lessen uit eerdere en lopende klinische trials.
- Het bereiken van consensus over een optimaal pakket van uitkomstmaten (OMs), patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs), functionele uitkomstmaten, biomarkers voor de ziekte, en metingen van de ziektelast voor studies naar het natuurlijke verloop en klinische interventiestudies.
- Het verkennen van nieuwe digitale gezondheidstechnologieën die in dit veld kunnen worden toegepast.

Workshop uitkomsten

Voorafgaand aan deze bijeenkomst voerde onze groep een grondige literatuurstudie uit, gericht op studies over PMM vanaf 2017 (het jaar waarin het vorige consensusdocument werd gepubliceerd). Vooral studies met betrekking tot uitkomstmaten die in PMM zijn gebruikt, werden geanalyseerd. Daarnaast zochten we naar relevante publicaties uit gerelateerde gebieden, zoals metabole myopathieën en neuromusculaire aandoeningen in het algemeen. Als voorbereiding op de workshop organiseerden we verschillende online enquêtes volgens het zogenaamde “*Delphi-proces*” om de bijeenkomst voor te bereiden en het bereiken van consensus te vergemakkelijken.

Tijdens de workshop gingen de sessies van start met een overzicht van de huidige stand van zaken van Europese en Amerikaanse registers, lopende projecten (vooral internationale samenwerkingen) en de structuur van nationale en internationale netwerken. Daarna vond een algemene discussie plaats over de klinische trials op het gebied van PMM die in de afgelopen jaren zijn uitgevoerd. Verder gaf de *Patient Engagement and Advocacy Manager* van de Lily Foundation (een professional die verantwoordelijk is voor het bevorderen van de betrokkenheid van patiënten en het vertegenwoordigen van hun belangen) een overzicht van het perspectief van patiënten met betrekking tot bruikbare parameters voor inclusie in klinische trials en de bijbehorende lasten waarmee patiënten te maken krijgen bij deelname aan dergelijke trials. Daarnaast gaf een expert van het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) een gedetailleerde toelichting op wat er nodig is om klinische trials op te zetten voor zeldzame en ultra-zeldzame ziekten, en hoe vooruitgang kan worden geboekt in het identificeren van nieuwe geneesmiddelen.

Definitie van PMM

PMM werd gedefinieerd als: "*Genetisch bewezen mitochondriële aandoening met een prominente betrokkenheid van de skeletspieren. Andere ziekten waarbij mitochondriën secundair betrokken zijn, worden niet als PMM beschouwd.*" Er werden twee hoofdtypen PMM voorgesteld, gebaseerd op de aanwezigheid of afwezigheid van progressieve externe oftalmoplegie (PEO), een aandoening die de oogspieren aantast. Er was unanieme overeenstemming dat normale enzymactiviteiten van de ademhalingsketen PMM niet uitsluiten, aangezien deze enzymactiviteiten bij volwassen PMM normaal kunnen zijn. Bij een verdenking op PMM wordt genetische onderzoek van DNA uit bloed als een passende eerste stap beschouwd. Als de testresultaten negatief zijn of als bevestiging van de diagnose nodig is, kan in sommige gevallen een spierbiopsie vereist zijn. In gevallen met een maternale familiegeschiedenis of een typische PMM-presentatie kan het nuttig zijn om te testen op specifieke, veelvoorkomende mtDNA-mutaties of deleties voordat exoom- of genoom sequencing wordt uitgevoerd. Bij volwassenen kunnen grote deleties in mtDNA worden opgespoord in spierweefsel en urine epitheel cellen. Deze bronnen zijn betere keuzes voor DNA-extractie dan bloed.

Klinische uitkomstmaten voor PMM

Patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs):

Tijdens de workshop werden enkele eerder goedgekeurde schalen besproken, zoals de *NMDAS/NPMDS Sectie IV* en de *Fatigue Severity Scale (FSS)*. Sommige van deze schalen zijn gevalideerd in real-world cohorten, terwijl andere specifiek zijn ontwikkeld voor PMM of PMZ. Een reeks verschillende PROMs werd voorgesteld, die diverse onderwerpen bestrijken, waaronder: Pijn, vermoeidheid, inspanningsintolerantie, activiteiten van het dagelijks leven, belasting van de verzorger. Deze PROMs zijn deels gebaseerd op ervaringen uit andere neuromusculaire aandoeningen, zoals myasthenia gravis en metabole myopathieën. Deze aanpak biedt een breed spectrum aan tools die bruikbaar zijn voor zowel onderzoek als klinische toepassing bij PMM.

Klinische schalen

Verschillende schalen zijn specifiek ontwikkeld voor mitochondriële ziekten, waaronder: Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS), Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS), International Paediatric Mitochondrial Disease Scale (IPMDS). Daarnaast zijn schalen uit breder neuromusculair onderzoek overgenomen. De deelnemers accepteerden de PMM-specifieke schalen als geschikt voor gebruik in PMM-studies. Er werd geconcludeerd dat andere schalen, voornamelijk gericht op motorsymptomen, ook waardevol zijn, zoals: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, Gait- Stair- Gower- Manoeuvre and Chair (GSGC) composition score. Daarnaast werd overeenstemming bereikt over schalen met een bredere reikwijdte, waaronder twee multidimensionale schalen: Physician Global Assessment (PhGA), Clinical Global Impression (CGI). Voor volwassenen met PMM werd een schaal ter beoordeling van vermoeidheid goedgekeurd en de Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) werd voor kinderen met PMM aanbevolen om de kwaliteit van leven te evalueren.

Functionele tests en prestatie-uitkomstmaten

Hoewel functionele tests en prestatie-uitkomstmaten in twee aparte groepen werden besproken, werd unaniem erkend dat er aanzienlijke overlap tussen deze categorieën bestaat. *Tests voor loopcapaciteit:* De volgende tests werden goedgekeurd om de loopcapaciteit te beoordelen: 6-minuten wandeltest, 6-minuten wandeltest met helling (afstand in meters/ minuut), 12-minuten wandeltest, spontane loopsnelheid.

Tests voor motorische functie (alleen voor volwassenen): Quick Motor Function Test (QMFT), Timed Up-and-Go test, Five Times Sit-to-Stand test.

Daarnaast werd aanbevolen om het *evenwicht* te beoordelen onder verschillende omstandigheden, zoals de tandemstand met open en gesloten ogen.

Tests voor kinderen: Voor kinderen werden de volgende beoordelingsbatterijen positief geëvalueerd: North Star Ambulatory Assessment (NSAA), Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE).

Prestatie-uitkomstmaten: Cardiopulmonale inspanningstest (CPET): Geschikt voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar. Submaximale inspanningstest: Voor deelnemers die niet mee kunnen doen aan CPET. Hierbij wordt bloedlactaat en hartslag gemeten. 30-seconden sit-to-stand test: Geschikt voor zowel volwassenen als kinderen.

Bij vermoeden van *ademhalingszwakte*: meten van de Maximale Inspiratoire Druk (MIP).

Biomarkers (merkstoffen)

In de huidige klinische praktijk worden verschillende methoden gebruikt om mitochondriële ziekten te onderscheiden van andere ziektebeelden, waaronder: Laboratoriumtests van bloed en urine, analyse van hersenvocht, spierbiopsie, beeldvorming zoals bv MRI scan. Recente studies hebben mogelijke nieuwe biomarkers onderzocht, met name twee bloedmarkers: Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21). Deze markers zijn onderzocht op hun bruikbaarheid bij de differentiële diagnose van PMM en als klinische eindpunten. Uit de studies bleek echter dat alle onderzochte parameters niet voldeden aan de hoge specificiteit en sensitiviteit die van betrouwbare biomarkers worden verwacht. We concludeerden dat meer gegevens nodig zijn voordat het gebruik van een van deze nieuwe biomarkers op grote schaal kan worden aanbevolen. Naar onze mening is een biomarker om fenotypen te onderscheiden niet nodig, omdat deze differentiatie al mogelijk is door middel van klinisch onderzoek.

Digitale Gezondheidstechnologieën (DGT)

Alle leden waren het erover eens dat er op dit moment geen gevalideerde DGT's beschikbaar zijn voor de beoordeling van PMM, en er zijn geen belangrijke studies gepubliceerd over dit onderwerp. Meer onderzoek is nodig om dergelijke hulpmiddelen verder te ontwikkelen en te valideren voor PMM. Gebaseerd op de literatuur en ervaring uit andere neuromusculaire aandoeningen, stelde de groep een reeks DGT's voor die in toekomstige studies gericht op PMM gebruikt zouden kunnen worden. Specifiek richtte de groep zich op de analyse van lopen en beweging door middel van draagbare technologieën (zoals een accelerometer (activiteitsmeter) voor het vastleggen van fysieke activiteit op afstand), niet-draagbare technologieën (zoals een loop mat), op maat gemaakte voetsensoren of smartphone-gebaseerde monitoringtools (voor kinderen). Daarnaast werden digitale hulpmiddelen ter beoordeling van slaapparameters, zwakte van de keelspieren en ademhaling goedgekeurd.

Impact voor de patiënten en hun families

Onze workshop definieerde PMM en de bijbehorende fenotypes, evalueerde bruikbare uitkomstmaten voor het beoordelen van het natuurlijke verloop van de ziekte, en besprak welke van deze metingen geïmplementeerd zouden moeten worden in klinische trials. Het verzamelen van meer gegevens over het natuurlijke verloop van PMM is cruciaal voor patiënten en hun families, omdat dit de basis legt voor toekomstige therapieën. Bovendien is het begrijpen van de last en het perspectief van de patiënt en hun familie bijzonder belangrijk, aangezien het kan helpen bij het selecteren van geschikte parameters voor klinische trials. Op deze manier zorgen we ervoor dat trials niet alleen de 'academische vooruitgang' van onderzoeks-medicijnen meten, maar ook focussen op

parameters die merkbare voordelen voor patiënten in hun dagelijks leven vastleggen. Deze gezamenlijke inspanning tussen onderzoekers en patiënten is essentieel voor zinvolle vooruitgang op het gebied van mitochondriële geneeskunde.

Referentie

Mancuso, M., McFarland, R., Klopstock, T., Hirano, M., & consortium on Trial Readiness in Mitochondrial Myopathies (2017). International Workshop:: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16-18 November 2016, Rome, Italy. *Neuromuscular disorders* : *NMD*, 27(12), 1126–1137.
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.08.006>

Een volledig rapport zal worden gepubliceerd in *Neuromuscular Disorders* (PDF).

