

Lay report (Nederlandse vertaling)

Locatie: Hoofddorp, Nederland

Titel: 265^e ENMC Internationale Werkgroep “Beeldvormend onderzoek van spieren in Facioscapulohumerale Spierdystrofie (FSHD): Relevantie voor klinische trials”

Datum: 22-24 april 2022

Organisatoren: Giorgio Tasca (Italië), Shahram Attarian (Frankrijk), John Vissing (Denemarken), Jordi Diaz-Manera (Verenigd Koninkrijk).

Deelnemers: Hermien Kan (Nederland), Nens van Alfen (Nederland), Anna Pichiecchio (Italië), Pierre Carlier (Frankrijk), Robert-Yves Carlier (Frankrijk), Sabrina Sacconi (Frankrijk), Roberto Fernandez Torron (Spanje), Francesco Santini (Zwitserland), Teresa Gerhalter (Duitsland), David Bendahan (Frankrijk), Doris Leung (USA), Linda Heskamp (Verenigd Koninkrijk), Kristen Meiburger (Italië), Nicol Voermans (Nederland), Aurea Martins-Bach (Verenigd Koninkrijk), Olof Dahlqvist Leinhard (Zweden). Mauro Monforte (Italië) en Sanne Vincenten (Nederland) in het ‘Early-Career Programme’. Maria Vriens-Munoz Bravo (Nederland), Raj Badiani (Verenigd Koninkrijk) en Michal Rataj (Polen) als patiëntvertegenwoordigers. George Padberg (Nederland) woonde de werkgroep bij als toeschouwer.

De 265^e ENMC Internationale Werkgroep “Beeldvormend onderzoek van spieren in Facioscapulohumerale Spierdystrofie (FSHD): Relevantie voor klinische trials” vond plaats als een hybride meeting, met 21 deelnemers op locatie en 5 deelnemers die op afstand aansloten.

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD), een van de meest voorkomende spierdystrofieën, heeft klinische therapeutische trials op korte termijn in het vooruitzicht. De wetenschap is daarom druk bezig met het creëren van de juiste voorwaarden voor deze klinische trials (‘clinical trial readiness’), en er zijn twee grote netwerken gewijd aan de ontwikkeling van medicijnen opgezet (het ‘FSHD Clinical Trial Research Network’, CTRN, gesitueerd in Noord-Amerika, en meer recent het ‘FSHD European Trial Network’, ETN). FSHD is uniek in zijn genetische mechanismen en, in vergelijking met andere spierziekten, in de ontstaanswijze en progressie van spierschade.

Van beeldvormend onderzoek van spieren door middel van magnetic resonance imaging (MRI) is recent vastgesteld dat het een belangrijk hulpmiddel is om diverse spierziekten te diagnosticeren en te vervolgen over de tijd. Ook bij FSHD hebben de resultaten van MRI studies substantieel bijgedragen aan ons begrip van de ziekte en zijn variabele ziektebeloop. Er is echter nog niet precies vastgesteld wat het belang is van spierbeeldvorming van FSHD patiënten voor de diagnose en follow-up, alsook voor het gebruik van deze beeldvorming in klinische trials. Deze werkgroep voorzag in de unieke mogelijkheid alle experts in het vak samen te brengen, waarbij zij hun kennis en ervaringen konden delen en de ongeëvenaarde gelegenheid kregen om te focussen op en discussiëren over het nut en het harmoniseren van de beeldvormende technieken beschikbaar in FSHD, gezien hier nog nooit een bijeenkomst specifiek op was gericht.

Als voorbereiding op de werkgroep werd een vragenlijst rondgestuurd aan ieder deelnemend centrum, betreffende de beschikbare beeldvormende faciliteiten (MRI en echo) en het gebruik daarvan voor de beoordeling van FSHD. De resultaten van deze vragenlijsten zijn een onderdeel van de uitkomsten van de werkgroep.

Dag 1

Sessie 1 over het gebruik van “Kwalitatieve MRI” werd voorgezeten door Giorgio Tasca. Deze sessie focuste zich op de toepassing van conventionele/standaard MRI sequenties (met name T1w en T2w-STIR) op diagnostische uitdagingen bij FSHD en het geven van aanwijzingen over ziekte activiteit en progressie (gezien dit laatste vooral heterogeen is in deze ziekte). De ervaringen van de verschillende neuromusculaire centra in Italië, Frankrijk en Spanje werden gepresenteerd. De mogelijkheid om vergelijkbare informatie te verkrijgen uit de visuele beoordeling van kwantitatieve MRI protocollen (Dixon) werd besproken, net als de verschillen in gender en tussen FSHD type 1 en type 2 patiënten.

Dag 2

Sessie 2 (“Kwantitatieve MRI”, voorgezeten door John Vissing), behandelde de toepassing van MRI protocollen die in staat zijn de hoeveelheid vet en de water dynamiek van individuele spieren te meten. De ervaringen van verschillende centra (uit Denemarken, Italië, Nederland en de USA) en het gebruik van dergelijke technieken in cross-sectionele en longitudinale cohorten van FSHD patiënten werden gepresenteerd. Er werd gesproken over gemeenschappelijke bevindingen en verschillen in acquisitie protocollen en het eerste actiepoint van de werkgroep werd vastgesteld: het voorstel tot een gedeelde analyse van de data van de verschillende cohorten. Er werd ook gesproken over de mogelijkheid om kwantitatieve informatie over vet en water in het gehele lichaam (‘whole-body protocol’) in korte tijdsspanne te verkrijgen door middel van verschillende protocollen. Deze protocollen kunnen aangepast worden, afhankelijk van de afwegingen tussen multicenter uitvoerbaarheid en de beschikbare technische middelen.

Sessie 3 (“Experience from trials using MRI”) werd voorgezeten door Shahram Attarian. Spier MRI werd al gebruikt in twee internationale multicenter trials in FSHD (ATYR140 van aTyr pharma en Redux4 van Fulcrum therapeutics). De betrokken deelnemers deelden hun ervaringen en besproken hoe MRI biomarkers werden geïmplementeerd, zowel voor inclusie van patiënten als voor de uitkomsten van de studies, en wat ze hiervan geleerd hadden, ook in vergelijking met soortgelijke ervaringen in andere neuromusculaire ziekten. Olof Dahlqvist Leinhard (vertegenwoordiger van het bedrijf AMRA medical, sloot digitaal aan voor zijn presentatie en de daarop volgende discussie) toonde hun MRI protocol, de bijbehorende analyses en de verschillende MRI uitkomsten (aangaande spiervolume en hoeveelheid vet per spier) die werden gebruikt in de ReDux4 trial.

Sessie 4 over “Correlatie met functionele uitkomsten en andere technieken” werd voorgezeten door Jordi Diaz-Manera. De klinische relevantie van beeldvormende technieken werd geadresseerd door een gedetailleerde analyse van het beschikbare bewijs. De data suggereert dat kwantitatieve MRI verschillen in spierstructuur kan waarnemen voordat patiënten klinische achteruitgang bemerken, en dat sommige variabelen mogelijk het verschil in spierfunctie over de tijd kunnen voorspellen. Er werd ook gesproken over methoden voor spiersegmentatie die artificial intelligence gebruiken, gezien spiersegmentatie in de kwantitatieve analyse een essentiële maar nu nog tijdrovende stap is. De laatste presentaties van deze sessies gingen over innovatieve technieken die fibrose kunnen detecteren en MRI spectroscopie.

De laatste sessie, *Sessie 5 over ‘Spierechografie’* werd voorgezeten door Nens van Alfen. Echo is een niet-invasieve techniek die spieren kan visualiseren en hun structuur kan beoordelen. Een gedetailleerd protocol dat wordt gebruikt voor het bestuderen van neuromusculaire patiënten, en

FSDH in het bijzonder, werd gepresenteerd en besproken met alle deelnemers. Hierbij werd ook ingegaan op de interesse van de deelnemers op de mogelijke implementatie bij verschillende centra. De Nederlandse onderzoeksgroep toonde cross-sectionele en longitudinale echodata, ook voor faciale spieren, welke lastig te beoordelen zijn met andere beeldvormende technieken. Deep learning voor automatische spierecho segmentatie, in parallel met datgene dat werd gepresenteerd in de vorige sessie, was het onderwerp van de laatste presentatie van de dag.

Dag 3 was in zijn geheel gewijd aan de algemene discussie. De deelnemers waren het eens over het diagnostische nut van MRI in specifieke context en over de rol van MRI in het stratificeren van patiënten voor inclusie in klinische trials. Echo expertise is nu nog beperkt tot specifieke centra, maar presenteert zich als een interessante techniek die, als hij gestandaardiseerd kan worden in meerdere centra, naast MRI aanvullende informatie kan geven in het kader van klinische trials.

Wat betreft kwantitatieve MRI, moet er worden ingezet op het harmoniseren en verbeteren van de al in eerdere trials geïmplementeerde protocollen. Gezien de heterogeniteit en onvoorspelbaarheid van FSDH moeten onderzoekers zich als doel stellen whole-body beeldvorming te gebruiken, naast het gebruik van specifieke sequenties om ziekte activiteit te beoordelen. Daarnaast werd het idee geopperd om de keuze voor specifieke beeldvormende technieken aan te passen aan het actiemechanisme van het te onderzoeken medicijn.

Consensus werd bereikt over de noodzaak tot het verrichten van een globale analyse over de reeds gepubliceerde kwantitatieve MRI data uit de diverse natuurlijk beloop studies, met het doel om de validiteit van deze data te vergroten en mogelijk aanvullende inzichten over het ziekte mechanisme en beloop te verkrijgen. Stappen in de richting van de implementatie van nieuwe en geavanceerde beeldvormende protocollen, welke zouden kunnen voorzien in meer complete informatie in een kortere acquisitie tijd, moeten worden genomen. Om al deze inspanningen te optimaliseren zal er gecoördineerd worden met de reeds langer bestaande werkgroep omtrent FSDH beeldvorming (het CTRN), ook om in de toekomst bijeenkomsten te combineren, zowel online als live.

Om de resultaten van de werkgroep te verspreiden zullen ze worden gepresenteerd bij de volgende FSDH ETN bijeenkomsten en op het 2022 FSDH International Research Congress. Hiernaast zal het volledige verslag binnenkort worden gepubliceerd in *Neuromuscular Disorders*.