



## 13 juli: FSHD-bijeenkomst in Leiden

Auteur: Diagnosewerkgroep FSHD

**Op zaterdag 13 juli was er een FSHD-bijeenkomst. Deze zeer goed bezochte bijeenkomst heeft de FSHD diagnosewerkgroep georganiseerd in samenwerking met het expertisecentrum. Het LUMC was gastheer. Zo'n 50 deelnemers konden bovendien het laboratorium bezoeken in het LUMC.**

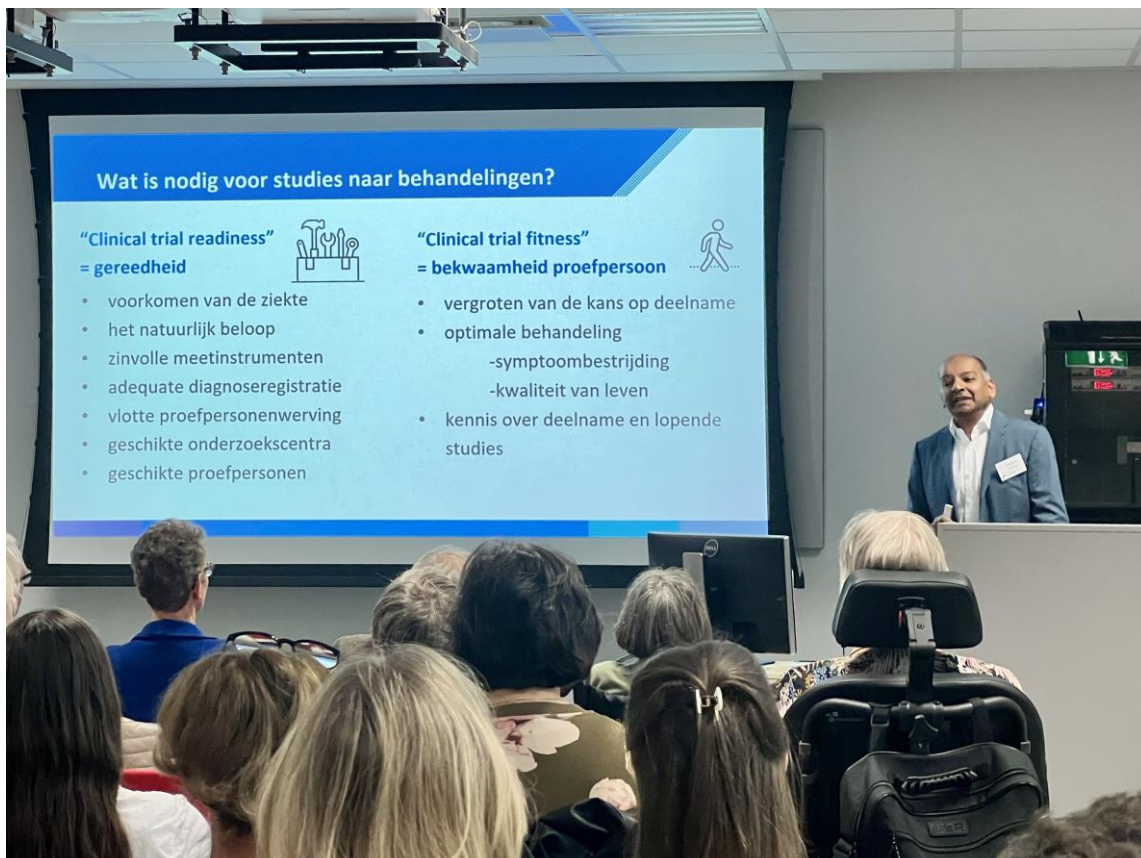
De aanloop naar de bijeenkomst liet al zien dat de belangstelling groot was. Gelukkig bleek het mogelijk om het aantal bezoekers uit te breiden van 50 naar 100 personen en mochten ook 50 (in plaats van 40) mensen naar het laboratorium. Een grote klus voor de organisatoren van het lab-bezoek. Patricia en Judit van het LUMC hadden dat samen met 8 vrijwilligers goed onder controle! Er zijn bij gratis bijeenkomsten nog wel eens mensen die uiteindelijk niet komen opdagen, maar op 13 juli waren er toch echt bijna 100 man aanwezig.

### Opening door de voorzitter

Anke Lanser opende namens de werkgroep de bijeenkomst. De behandelaars en onderzoekers uit LUMC en Radboudumc werden kort voorgesteld. Ook uit die hoek was de opkomst erg groot.

### De specialisten aan het woord

De aftrap werd gedaan door het Radboud waar Eline Boon wat vertelde over het Focus 3 onderzoek. Het Focus 3 onderzoek is een langlopend onderzoek onder volwassenen en kinderen, waar over een lange periode gevolgd wordt hoe de ziekte verloopt. Odette van Iersel vertelde kort wat over het onderzoek naar spiercontractie. Zij liet een filmpje zien om een indruk te geven wat er gedaan wordt in dit onderzoek. We hopen dat Eline en Odette in volgende nieuwsbrieven nog verder inhoudelijk willen uitleggen wie ze zijn en aan welke onderzoeken ze werken.



Dr. Umesh Badrising aan het woord

Dr. Umesh Badrising van het LUMC nam vervolgens het woord en gaf uitleg over “trialfitness”. Er zijn bepaalde inclusiecriteria waaraan je moet voldoen waar je zelf geen invloed op hebt (zoals leeftijd), maar ook criteria waar je zelf wel invloed op hebt (zoals gewicht, roken, drinken, bewegen). In de laatste categorie is het zinnig om te kijken wat je kunt doen om zo fit mogelijk te zijn, zodat je kans om te kunnen meedoen aan trials groter wordt.

Dr. Philip Kremer: ‘Het is van het grootste belang dat deze therapieën in een bepaalde fase van het onderzoek ook op personen getest kunnen worden’

Dr. Philip Kremer van het CHDR (Centre for Human Drug Research) vervolgde de middag met uitleg over welke rol het CHDR speelt in trials en waar deze trials nu staan. Op dit moment zijn er ongeveer 45 farmaceuten in de wereld bezig met onderzoek naar therapieën voor FSHD-patiënten. Het is van het grootste belang dat deze therapieën in een bepaalde fase van het onderzoek ook op personen getest kunnen worden. Niet alleen voor het onderzoek zelf, maar ook voor het aantonen van de resultaten aan instanties die uiteindelijk beslissen over het verlenen van goedkeuring van vergoedingen.

Prof. dr. Silvère Van der Maarel gaf vervolgens uitleg over het ziektemechanisme van FSHD. De verkorte DNA-repeat bij type 1 (bij type 2 is er sprake van een ander mechanisme met dezelfde consequentie, namelijk productie van DUX4 in de spier) leidt ertoe dat het DNA en RNA niet goed op slot staat. Daardoor is het mogelijk dat DUX4 wordt aangemaakt in de spier. Dit eiwit veroorzaakt de spierafbraak. De behandelmethodes die nu ontwikkeld worden richten zich op:

- het weer op slot zetten van het DNA, waardoor DUX4 niet meer geproduceerd kan worden (bijvoorbeeld met Epic Bio en Renogenyx);
- voorkomen dat DUX4 wordt geproduceerd (bijvoorbeeld met Fulcrum met Losmapimod);
- voorkomen dat DUX4 wordt afgelezen of wordt aangemaakt (RNA therapie: bijvoorbeeld met Avidity met AOC 1020);
- voorkomen dat DUX 4 zijn schadelijke werk doet;
- uitzoeken wat de productie van DUX 4 afremt.

Deze onderzoeken betreffen deels ook gentherapie. Gentherapie verandert de samenstelling van je DNA.

Getoond werd ook hoe in kweekbakjes kleine spierbundeltjes gemaakt worden, die met behulp van elektrische stimulatie kunnen bewegen. Als er medicatie wordt toegevoegd aan de spierbundeltjes kan onderzocht worden wat dit doet. Een mooie brug naar het bezoek aan het lab.

### **Bezoek aan FSHD onderzoekslab en lotgenotencontact**

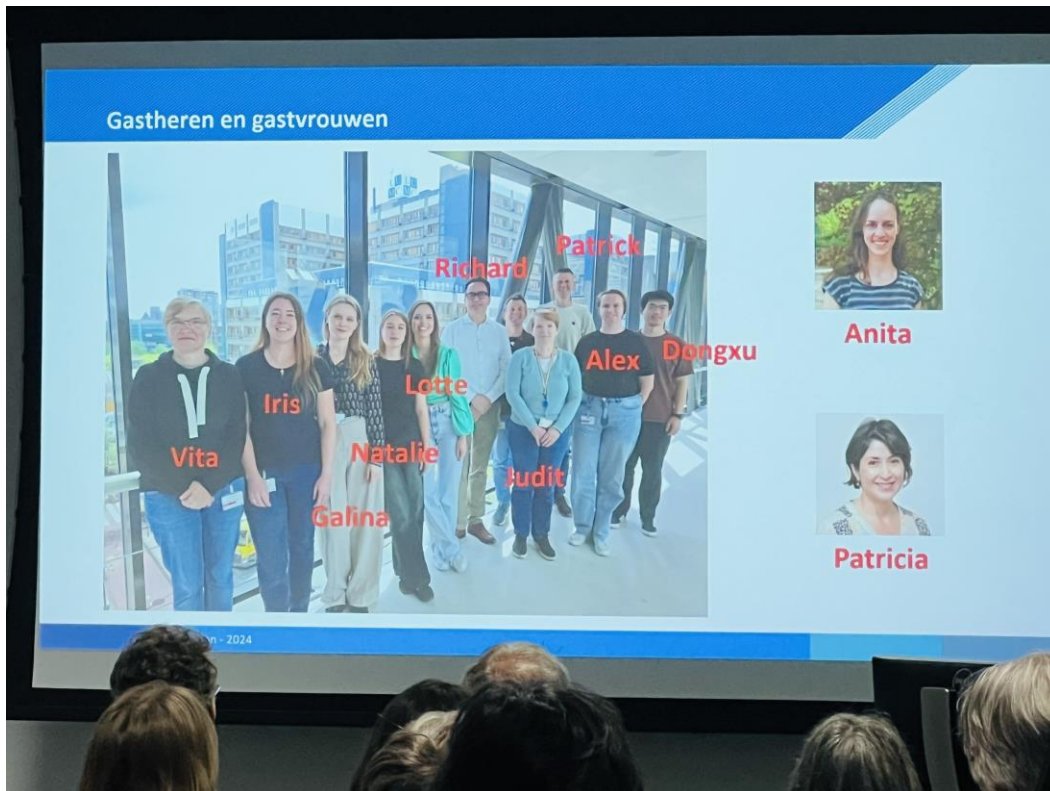
Een groot deel van de bezoekers kreeg de mogelijkheid om het lab te bezoeken. De groep was te groot om iedereen in het lab te ontvangen. Daarom waren er ook twee lotgenotensessies.

‘Ons laboratorium ontvangt bloedmonsters van over de hele wereld om complexe FSHD-gevallen te diagnosticeren’

### **Bezoek aan het lab** (verslag van Judit Balog van LUMC)

Om mensen met FSHD beter te verbinden met het FSHD-onderzoek dat in het LUMC wordt uitgevoerd, organiseerden wij tijdens de FSHD-patiëntendag in het LUMC een laboratoriumbezoek voor de deelnemers. Aansluitend aan drie lezingen liepen 50 deelnemers in 4 groepen vanuit het LUMC-ziekenhuisgebouw naar het naastgelegen onderzoeksgebouw, waar de laboratoria van de FSHD-groep zich bevinden.

De groepen rouleerden langs 4 activiteiten: drie korte presentaties en een wandeling door laboratoria waar experimenten worden uitgevoerd. De inhoud van de presentaties besloeg de belangrijkste onderzoeksgebieden: diagnostiek van complexe gevallen, modelsystemen om FSHD te bestuderen en therapieontwikkeling voor FSHD.



- *Diagnostiek van complexe gevallen*

Ons laboratorium ontvangt bloedmonsters van mensen met FSHD van over de hele wereld bij wie de diagnose moeilijk is vast te stellen. Tijdens de presentatie hebben we de moleculaire basis van de diagnose FSHD opnieuw bekeken. We hebben nieuwe technologieën die veranderingen in de DNA-kenmerken van FSHD kunnen detecteren aan de bezoekers geïntroduceerd en de diagnostische workflow voor specifieke gevallen laten zien.

- *Modelsysteem om FSHD te bestuderen*

Om FSHD te bestuderen moeten we modelsystemen van spieren gebruiken. Het al lang gebruikte, gevestigde model is de zogenaamde tweedimensionale cultuur. Daarbij laten we spiercellen van FSHD-individen in laagjes in schaaltes groeien. Dit systeem maakt de analyse mogelijk van de moleculaire kenmerken van cellen afkomstig van gezonde of door FSHD getroffen individuen. Maar dit is niet geschikt voor enige functionele meting. Onderzoekers hebben verschillende muismodellen ontwikkeld voor het bestuderen van FSHD, maar deze modellen hebben hun beperkingen. Recente onderzoeken tonen aan dat de samenstelling van de spieren van muizen en mensen verschilt. Daardoor is het moeilijk om experimentresultaten bij muizen naar mensen te vertalen. Een nieuw driedimensionaal model voor menselijke spierbundels is onlangs in ons laboratorium geïntroduceerd. Spiercellen afkomstig van gezonde of door FSHD getroffen mensen worden rond twee flexibele pilaren gekweekt en vormen spierbundels tussen de pilaren. Het systeem maakt de elektrische stimulatie van bundels mogelijk, waarop de bundels reageren door samentrekking. Door de afstand tussen de pilaren te monitoren, kunnen we de krimp meten, waardoor we functionele informatie krijgen over de bundel.

- *Therapie-ontwikkeling*

Een doorbraak in de ontwikkeling van FSHD-therapie was de identificatie van het DUX4-eiwit als factor die de ziekte veroorzaakt in de spieren van mensen met FSHD. Onze onderzoeken hebben tot doel DUX4 in de spiercellen te verwijderen of te verminderen.

We hebben verschillende benaderingen ontwikkeld om DUX4 te verminderen. Op DNA-niveau hebben we de stabiliserende genetische informatie aan het einde van de voor DUX4 coderende sequentie (PAS-sigitaal) veranderd. Dat leidt tot minder DUX4 in de cel. We hebben ook methoden ontwikkeld om het DNA dat voor DUX4 codeert, door specifieke eiwitten te blokkeren. Dit resulteert in lagere DUX4-niveaus in de spiercellen. Andere onderzoeken zijn gericht op het remmen van de vertaling van het DUX4-RNA in eiwitten met behulp van kleine nucleotiden.

Verder voeren we nog steeds onderzoeken uit om de gevolgen van DUX4-expressie te begrijpen. Daarbij kijken we naar de moleculaire samenstelling van afzonderlijke cellen in spierbiopten en naar spiervezels afkomstig van mensen met FSHD.

‘Fijn om te zien hoe geïnteresseerd de deelnemers waren in onderzoek en hoe diep hun kennis over onderzoek was’

### **Labtour**

De wandeling leidde de deelnemers door verschillende ruimtes waar we experimenten uitvoeren: het elektroforese-lab, het celkweek-lab en het algemene laboratorium. Hier werd duidelijk dat verschillende onderzoeksstappen verschillende faciliteiten nodig hebben.

Aan het eind van de presentaties en tijdens de labtour zijn veel vragen van deelnemers beantwoord. Het was heel fijn om te zien hoe geïnteresseerd de deelnemers waren in onderzoek en hoe diep hun kennis over onderzoek was. Al met al hebben we met veel plezier de patiënten meegenomen in de wereld van ons onderzoek en hopen we ze vaker te ontmoeten.

### **Sessie 1 met lotgenoten**

Na een kort voorstelronde gingen we snel door naar de vragen:

- Wat verwachten we van trials?
- Wil jezelf meedoen?
- Waar wil je aan meedoen en waar kun je aan meedoen?
- Belang van registratie?
- Wordt ook gekeken naar andere onderzoeken?
- Is zenuwpijn iets wat vaker voorkomt bij FSHD patiënten?

De groep kreeg ook wat aandachtspunten te horen:

- Denk aan de mogelijkheid om een diëtist te consulteren (als slikken moeilijker gaat of bij vragen rond het gewicht).
- Gebruik het SOS kaartje.

### **Een korte samenvatting van de dialoog**

Er lopen trials en één mini-trial laat zelfs zeer goede resultaten zien. Het CHDR en Radboud zijn bezig met versnelde procedure rond deze trial. Omdat er zoveel speelt en ook zoveel aankomt, is het van groot belang dat we ons registreren en zorgen dat de trials voldoende bemenst zijn. Zoals eerder door het CHDR aangegeven: zonder voldoende deelnemers stagneert het onderzoek. Het is wel moeilijk om jongeren aangehaakt te krijgen. Dat beamen enkele aanwezige ouders, maar Eline en Odette zien dat ook. De kunst is uit te vinden hoe deze niet onbelangrijke groep, die vaak nog niet geconfronteerd wil worden met een spierziekte, tóch aan boord komt. Ook in de werkgroep proberen we dat, maar ook daar is dat lastig.

Er wordt zeker gekeken naar andere onderzoeken en naar leerpunten uit deze onderzoeken. Zo is er bij SMA al meer ervaring op bepaalde gebieden en kan geleerd worden van wat daar uit evaluaties kwam. Maar ook qua medicijnen kunnen we meeliften, bijvoorbeeld als uit ander onderzoek en misschien wel bij andere ziektebeelden is gebleken dat het medicijn weinig bijwerkingen heeft.



Dan de vraag over zenuwpijn. In onze groep zaten twee deelnemers die deze pijn ervaren (rug en voet). Aangegeven werd om altijd via een experticeentrum ernaar te laten kijken. Het kan soms erg complex zijn om te constateren wat nu exact het probleem is. Daarnaast kan pijnmedicatie ook daar het best op de agenda geplaatst worden.

### **Sessie 2 met lotgenoten**

Na het voorstelrondje bleek eigenlijk dat de groep heel erg divers was. Er ontstond een natuurlijke conversatie waarin iedereen vooral deelde hoe hij/zij de diagnose gekregen heeft. Sommige wisten het al jaren, andere wisten het pas heel erg kort. Dit resulteerde in een dynamisch gesprek met verschillende uitgangspunten.

Tot de trials en inhoudelijke punten hiervan zijn we niet gekomen, wat uiteraard niet erg is. De gesprekken ontstaan afhankelijk van waar de behoeften in een groep liggen. Mooi om te zien dat de verschillende personen herkenbaarheid zagen en dat een ieder zich na afloop gehoord voelde.

### **Paneldiscussie**

Aan de panelleden, - v.l.n.r. Kees van der Graaf, Silvère van der Maarel, Umesh Badrising en Ria Broekgaarden - werden drie stellingen voorgelegd. Het publiek mocht ook reageren.



De stellingen:

1. *Voor een individuele patiënt heeft registratie (geen) zin.*

Allereerst gaf prof. dr. Nicol Voermans duidelijk aan dat het bezoek aan een arts niet betekent dat je geregistreerd bent. Dat moet jezelf aanvullend regelen door het invullen van de formulieren (informed consent) via <https://www.fshdregistratie.nl/>.

Dr. Umesh Badrising gaf aanvullend aan dat meedoen aan wetenschappelijk onderzoek niet direct effect heeft op je eigen individuele welzijn. Maar FSHD is doorgaans een langzaam progressieve spierziekte; mensen die aan trials meedoen hebben het voordeel dat als het medicijn effect laat zien, zij mogen doorgaan met gebruik van het medicijn. Dat moet overigens wel in de voorwaarden voor deelname zijn aangegeven. Ook de placebogroep krijgt uiteindelijk het echte medicijn. Overige patiënten moeten wachten tot het op de markt komt en dat kan jaren duren.

Er werd gevraagd of meedoen aan onderzoek ook anoniem kan. Er zijn met name jongeren die nog niet willen weten of ze FSHD hebben, maar wel een bijdrage willen leveren aan onderzoek. Silvère van der Maarel gaf aan dat het onderzoekslaboratorium helemaal geen kennis heeft van wie de persoon is. Er liggen daar samples die overal vandaag komen en genummerd worden.

Kees van der Graaf benadrukte dat Nederland een unieke positie heeft en deze graag verder wil uitbouwen met een verdubbeling van het aantal geregistreerden. Waarom is dit zo belangrijk? De trials moeten bemenst worden. Fulcrum is bijvoorbeeld één jaar bezig geweest met het bemensen van de trials rond Losmapimod. Dat is zonde van de tijd. Een goede registratie met voldoende mensen die goed gecategoriseerd zijn, levert eenvoudigweg op dat trials (snel) kunnen starten. Nederland is klein en goed georganiseerd. Daarom zijn wij aantrekkelijk voor de fabrikant. In de USA is het bereiken van patiënten alleen al geografisch lastiger. Hij vertelde ook dat er een onderzoek gestart wordt naar de belemmeringen voor mensen om zich (nu nog) niet te registreren. Dit kunnen ook obstakels die door de juiste informatie weg te nemen zijn. Ria Broekgaarden vulde nog aan dat de registratie uiteindelijk ook noodzakelijk is om aan tafel te gaan met het Zorginstituut. Je kunt dan aantonen om hoeveel mensen het gaat en welke klachten zij ervaren.

Eline en Odette waren aan het einde van de dag door de 18 registratieformulieren heen en noteerden e-mailadressen om nog registratie-informatie te kunnen sturen naar deelnemers. Voor het waarmaken van de ambitie om het aantal geregistreerden te verdubbelen van 500 naar 1000 is deze middag weer een stapje in de goede richting gezet.



Prof. dr. Nicol Voermans aan het woord

## 2. *Ik heb overgewicht door mijn FSHD*

Al een beetje verwacht. Op deze stelling werd door de zaal niet echt gereageerd. Nicol Voermans gaf nog aan dat dit onderwerp voor allerlei ziekten, dus bijvoorbeeld ook bij reuma speelt. Het is belangrijk om zo gezond mogelijk en dus niet te zwaar te zijn. Ook voor deelname aan trials. Te zwaar zijn, kan zorgen voor exclusie. Voor patiënten is het zoeken naar evenwicht tussen bewegen en het voorkomen van overbelasting natuurlijk wel een uitdaging. De werkgroep heeft een FSHD-leefwijzer opgesteld, deze is door de FSHD Stichting geprint. Deze kon men meenemen en deze is ook hier te downloaden:

[Leefadviezen bij FSHD](#)

### 3. Kinderen moeten als eerste behandeld worden

Deze stelling bracht wat rumoer in de zaal. De teneur was zeker dat kinderen de toekomst hebben en snel moeten worden behandeld. Maar een 20-jarige heeft ook nog een lange weg te gaan dus hoe weeg je dat dan af? Ria Broekgaarden gaf als voorbeeld wat bij SMA is gebeurt. Daar was onderzoek naar kinderen tot een bepaalde leeftijd gedaan. Deze groep kon in aanmerking komen voor een medicijn. De andere groepen nog niet. Dan moet afgewogen worden of je wacht op alle groepen en dus kostbare tijd verliest of vast voor de verstrekking aan deze groep gaat. Bij SMA is voor de laatste optie gekozen zodat de groep kinderen zo snel mogelijk kon starten. Anke gaf nog even extra aan dat de ambitie is dat iedereen natuurlijk behandeld zou moeten worden als er een werkend medicijn is.

### Bijdrage aan onderzoek

Aan het einde van de middag was er nog een kleine verrassing voor het onderzoeksteam onder leiding van Prof. dr. Silvère Van der Maarel. De FSHD Stichting overhandigde een cheque van ruim 60.000 euro voor onderzoek op het gebied van genterapie. Dit bedrag was opgehaald bij de Singelswim.



### Overig

Hieronder zijn de veel gestelde vragen te downloaden en het SOS-kaartje van Spierziekten Nederland:

[Veel gestelde vragen](#)

[SOS-kaartje](#)