



Update: FSHD-FOCUS 2 onderzoek

Auteur: Sanne Vincenten

In 2019 en 2020 hebben 166 FSHD-patiënten deelgenomen aan de FSHD-FOCUS 2 studie, de vervolgstudie van de FOCUS studie. Inmiddels zijn de laatste resultaten van de FOCUS 2 studie gepubliceerd en die lichten we hieronder graag toe. Dit onderzoek is gefinancierd door het Prinses Beatrix Spierfonds en de FSHD Stichting.

Achtergrond

Door het bekend worden van de genetische oorzaak van FSHD, zijn er in de afgelopen jaren nieuwe behandelmogelijkheden ontwikkeld. Deze behandelingen moeten eerst uitgebreid getest worden met klinische studies. Daarin wordt onder andere gekeken of een behandeling veilig en effectief is. Het doel van de meeste behandelingen die nu worden getest is het afremmen van de ziekte. We wisten al dat FSHD een ziekte is die zonder behandeling vaak een trage achteruitgang laat zien over jaren ('het natuurlijk beloop'). Ook was al bekend dat de ernst van de ziekte en de ernst van de achteruitgang erg verschilt per persoon. Maar het is nog niet goed bekend hoe het natuurlijk beloop over een lange periode er precies uit ziet. Of hoe we het natuurlijk beloop het beste kunnen meten. Dit maakt het op dit moment erg lastig voor klinische studies om de effectiviteit van mogelijke behandelingen aan te tonen.

De FSHD-FOCUS 2 studie heeft het natuurlijk beloop van FSHD over een periode van vijf jaar gemeten in 166 deelnemers. Hiervoor zijn verschillende meetmethoden gebruikt:

1. Klinische uitkomstmaten, om de ernst van de ziekte te beoordelen op basis van bijvoorbeeld kracht en functioneren.
2. Vragenlijsten, waarmee de ervaring van de patiënt gebruikt wordt als maat van functioneren.
3. Beeldvormende technieken, om de ziekte-ernst en activiteit te beoordelen op basis van plaatjes van spieren.

We hebben een beter beeld gekregen van het natuurlijk beloop van FSHD doordat zo'n grote groep van mensen met FSHD heeft deelgenomen aan de studie. Daarnaast kunnen we met de resultaten bepalen welke meetmethode het meest geschikt is om in de toekomst de werkzaamheid van behandelingen aan te tonen.

Klinische uitkomstmaten

154 deelnemers ondergingen voor deze studie twee keer een lichamelijk onderzoek: eenmaal in de FOCUS 1 en eenmaal in de FOCUS 2 studie. Hiervoor werden gangbare uitkomstmaten gebruikt, die de kracht en het functioneren van de deelnemers kunnen vastleggen. Bijvoorbeeld: de Motor Function Measure (MFM), de zes-minute-looptest en de Ricci-score. Daarnaast hebben we hebben onderzocht welk verschil in vijf jaar tijd op deze uitkomstmaten 'klinisch belangrijk' was. Dat wil zeggen dat de achteruitgang in kracht en/of functioneren zo groot was dat deelnemers deze konden waarnemen.

Uit onze resultaten bleek dat de deelnemers in vijf jaar tijd gemiddeld gezien achteruit waren gegaan in functioneren en kracht. Maar de gemeten veranderingen waren klein. Alleen voor bepaalde uitkomstmaten (zoals een MFM-domein) was de verandering groot genoeg om als 'klinisch belangrijk' te worden beschouwd.

Onze bevindingen laten zien dat de ziekteprogressie van FSHD over vijf jaar gemiddeld erg langzaam is. De gebruikelijke duur van een klinische trial, oftewel een studie die de werkzaamheid van een medicijn test, is maar één à twee jaar. De langzame ziekteprogressie maakt het moeilijk om tijdens een klinische trial een (voor de deelnemer) merkbaar verschil te meten. Terwijl dat juist heel belangrijk is voor de uiteindelijke goedkeuring van

een getest medicijn. De uitkomstmaten die we hebben gebruikt in onze studie, zijn daarom eigenlijk niet geschikt voor dergelijke trials. Er zijn dus betere uitkomstmaten nodig voor klinische trials in FSHD, om de kans zo groot mogelijk te maken dat we de werkzaamheid van medicijnen goed kunnen beoordelen.

Beeldvormende technieken

Spierecho en spier-MRI

Twintig deelnemers ondergingen voor de studie tweemaal een echografie én een MRI van de beenspieren: eenmaal in de FOCUS 1 en eenmaal in de FOCUS 2 studie. Vijf verschillende beenspieren werden van twee kanten beoordeeld met MRI- en echo-beelden. Ook zijn de veranderingen in spiervetving en spieroedeem bekeken tussen het eerste (FOCUS 1) en het tweede onderzoek (FOCUS 2). De MRI-resultaten zijn vergeleken met de echoresultaten.

In totaal zijn 200 spieren bekeken, ingedeeld in vier groepen, op basis van hoe ze er uitzagen tijdens het eerste onderzoek:

1. Spieren die er normaal uitzagen op de echo- én de MRI-beelden (128 spieren).
2. Spieren met afwijkend echobeeld, maar een normaal MRI-beeld, dus zonder spiervetving (9 spieren).
3. Spieren met een afwijkend echobeeld én een afwijkend MRI-beeld, dus met toegenomen spiervetving (39 spieren).
4. Spieren met afwijkend MRI-beeld - dus met toegenomen spiervetving - maar een normaal echobeeld (22 spieren).

Resultaten: na vijf jaar lieten de spieren in groep 1 vaker meer afwijkingen op het echobeeld zien. Dat wijst op veranderingen in de spierstructuur. Deze spieren bleven juist relatief stabiel op de MRI-beelden, dus ze lieten geen toegenomen spiervetving zien. Spieren in groep 2 lieten na vijf jaar tijd vaak juist wel meer spiervetving zien op de MRI-beelden, en daarnaast ook tekenen van spieroedeem. De spieren in groep 3 en 4, die al tekenen van vetting toonden bij de eerste studie, bleven vaak stabiel over vijf jaar tijd. Of ze lieten een lichte toename in vetting. De verandering van afwijkingen op het echobeeld van deze spieren varieerde. Sommige spieren toonden een stabiel echobeeld, terwijl sommige spieren een toename van afwijkingen lieten zien, en sommige spieren juist een afname van afwijkingen.

Het lijkt erop dat een spierecho beter is in het opsporen van veranderingen in spieren die er aanvankelijk normaal uitzagen, vooral de veranderingen vóór de spiervetving. Dit wijst erop dat een spierecho nuttig kan zijn in de vroege fasen van de ziekte. Terwijl een spier-MRI beter geschikt lijkt voor het meten van ziekteprogressie in latere fasen van de ziekte, wanneer de spiervetving al is begonnen.

Spierecho gelaatsspieren

107 deelnemers ondergingen in het kader van de FOCUS 2 studie een echografisch onderzoek van zeven verschillende slik- en gelaatsspieren. Alle deelnemers vulden daarnaast een vragenlijst in over het functioneren van de slik- en gelaatsspieren en werden lichamelijk onderzocht. De beelden van de gelaatsspieren werden geanalyseerd door een meting van de gemiddelde grijswaarde van de spier.

Bij 92% van de deelnemers werd zwakte van de gelaatsspieren gezien bij lichamelijk onderzoek. Op de echobeelden van de gelaatsspieren leken de volgende spieren relatief vaak aangedaan: de depressor anguli oris, buccinator, orbicularis oris, temporalis en zygomaticus minor spieren. 15 tot 39% van deze spieren waren afwijkend. Dit zijn spieren die vooral betrokken zijn in de mimiek van het gezicht. De slik- en kauwspieren (m. digastricus, m. geniohyoideus, m. zygomaticus major en m. masseter) leken vrijwel nooit aangedaan te zijn (in minder dan 5% van alle onderzochte spieren).

De gemiddelde grijswaarde van de echobeelden van de gelaatsspieren die vaak zijn aangedaan, bleek matig sterk te relateren aan:

- de ernst van de ziekte,
- de ernst van de gelaatsspierzwakte
- en de uitkomsten van de vragenlijst over het functioneren van slik- en gelaatsspieren.

Deze resultaten helpen om de betrokkenheid van gelaatsspieren in FSHD beter te begrijpen. Ze kunnen ook bijdragen aan de ontwikkeling van een standaard echoprotocol voor het beoordelen van de gelaatsspieren. Dit kan helpen betere behandelingen te ontwikkelen voor gelaatsspierzwakte. Er is echter meer onderzoek nodig om te begrijpen hoe gelaatsspierzwakte zich in de loop van de tijd ontwikkelt. Ook om te bepalen of gelaatsspierecho een goede manier is om dit te vervolgen.

Publicatie

De uitkomsten van dit onderzoek zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften:

1. Kools J, Vincenten S, van Engelen BGM, Voet NBM, Merkies I, Horlings CGC, Voermans NC, Mul K. A 5-year natural history cohort of patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy determining disease progression and feasibility of clinical outcome assessments for clinical trials. *Muscle Nerve*. 2025 Jan;71(1):55-62. doi: 10.1002/mus.28293. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39508285; PMCID: PMC11632561.
2. Vincenten SCC, Voermans NC, Cameron D, van Engelen BGM, van Alfen N, Mul K. The complementary use of muscle ultrasound and MRI in FSHD: Early versus later disease stage follow-up. *Clin Neurophysiol*. 2024 Mar 7:S1388-2457(24)00064-6. doi: 10.1016/j.clinph.2024.02.036. Epub ahead of print. PMID: 38521678.
3. Vincenten SCC, van Doorn JLM, Teeselink S, Rasing NB, Padberg GW, Voermans NC, van Engelen BGM, van Alfen N, Mul K. The other face of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Exploring orofacial weakness using muscle ultrasound. *Muscle Nerve*. 2024 Nov;70(5):1062-1071. doi: 10.1002/mus.28254. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39297366.