

Studie naar de haalbaarheid van gerichte epidurale ruggenmergstimulatie om het herstel van mobiliteit bij patiënten met subacuut ruggenmergletsel te verbeteren

Gepubliceerd: 21-07-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

De doelstellingen van STIMO-2 zijn het aantonen van de veiligheid en uitvoerbaarheid en het verkrijgen van voorlopig bewijs over de doeltreffendheid van door TESS gefaciliteerd mobiliteitsherstel, zodat neurologisch herstel verbetert wanneer deze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Ruggenmerg- en zenuwwortelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49181

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STIMO-2

Aandoening

- Ruggenmerg- en zenuwwortelaandoeningen
- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Ruggenmergletsel; revalidatie om de benen onder controle te houden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: École Polytechnique Fédérale de Lausanne

Overige ondersteuning: École Polytechnique Fédérale de Lausanne

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerichte epidurale ruggenmergstimulatie, Herstel van mobiliteit, Ruggenmergletsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire veiligheids- en uitvoerbaarheidsresultaat van dit

uitvoerbaarheidsonderzoek bestaat uit 2 metingen:

* De veiligheidsmeting zal rapporteren over het aantal patiënten met een ernstige bijwerking die geacht wordt verband te houden of mogelijk verband houdt met de onderzoeksprocedure of het onderzoekssysteem, van de implantaatchirurgie tot het einde van onderzoek.

De veiligheidspopulatie bestaat uit alle ingeschreven patiënten die in aanmerking komen voor implantaatchirurgie. Patiënten die in het onderzoek zijn ingeschreven maar zich hebben teruggetrokken vóór de implantatie maken geen deel uit van de veiligheidspopulatie.

* De uitvoerbaarheidsmeting zal de integratie van TESS in de standaard klinische procedures voor mobiliteitsrevalidatie kwantificeren, zoals gemeten door het absolute en relatieve gebruik van TESS (in minuten) tijdens de sessies voor mobiliteitsrevalidatie

Secundaire uitkomstmaten

Op basis van de EMSCI**-database wordt een voorspellend model gebruikt om voor de patiënt de verwachte resultaten na 12 maanden te berekenen bij gebruik van

standaard revalidatiepraktijken, op basis van de klinische beoordelingen van de patiënt na 1 maand (ISNCSCI-score).

Het secundaire eindpunt zal de resultaten van de klinische beoordeling van elke patiënt 12 maanden na de datum van ontstaan van het letsel (Date Of Injury, DOI) vergelijken met de verwachte resultaten op basis van het voorspellende model. De klinische beoordeling zal het functionele herstel van de motorische beenfunctie beoordelen met behulp van een 6-minuten looptest en de SCIM III-mobiliteitsscore voor de beoordeling van mobiliteit

** European Multicenter study about Spinal Cord Injury [Europees onderzoek met meerdere centra over ruggenmergletsel] (www.emsci.org); ClinicalTrials.gov identificatie: NCT01571531

Andere belangwekkende resultaten zijn onder meer:

* Effectieve duur van de door TESS ondersteunde periode van mobiliteitsrevalidatie om het aanvankelijk voorspelde resultaat van 12 maanden te bereiken (post-hoc analysegegevens verzameld voor secundaire doelstelling)

* Onmiddellijk en langetermijn effect van TESS-ondersteunde mobiliteitsrevalidatie op vrijwillige beenbewegingen, staan en voortbewegen, spiersterkte, loopkwaliteit (* klinische beoordelingen, kinematische analyse, EMG-opnames, metingen van de kracht, video-opnamen)

Afkortingen: ISNSCI = International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury [Internationale normen voor de classificatie van

ruggenmergletsel]; 6mnWT = 6 minuten looptest; SCIM III = Spinal Cord

Independence Measure version III [Ruggenmerg onafhankelijkheid maatregel,

versie III]. EMSCI = European Multicenter study about Spinal Cord Injury; MVC:

maximale vrijwillige contractie met isokinetische dynamometer; EMG:

electromyogram.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Wereldgezondheidsorganisatie schat dat er elk jaar wereldwijd tot 400.000 mensen ruggenmergletsel (Spinal Cord Injury, SCI) oplopen. Meer dan 6 miljoen personen zijn momenteel afhankelijk van een rolstoel als gevolg van verlamming, wat de kwaliteit van hun leven drastisch beïnvloedt. Tot nu toe heeft geen enkele behandeling, behalve revalidatie, doeltreffendheid aangetoond voor het verbeteren van functioneel herstel na een SCI. Door epidurale spinale stimulatie (ESS) toegepast op de lumbale regio wordt lopen mogelijk bij gevallen van beenverlamming bij knaagdieren primaten. Zoals aangetoond door het Courtine-laboratorium, stelt doelgerichte ESS (TESS [Targeted Epidural Spinal Stimulation] genoemd), als die op de juiste plaats op het juiste moment stimuleert, naar beneden gegeven opdrachten in staat om de beoogde bewegingen te produceren en/of vergroten. Onlangs heeft het STIMO-pilotonderzoek (ClinicalTrials.gov identificatie: NCT02936453), met (off-label) gebruik van bestaande technologieën voor neurostimulatie het eerste bewijs geleverd dat TESS het potentieel heeft om vrijwillige beenbeweging en motoriek onmiddellijk te mogelijk te maken bij mensen met chronische (> 12 maanden) SCI en om langdurig neurologisch herstel te verbeteren als gevolg van neuroplasticiteit door revalidatietraining die door TESS gefaciliteerd wordt.

De doelstellingen van STIMO-2 zijn het aantonen van de veiligheid en uitvoerbaarheid en het verkrijgen van voorlopig bewijs over de doeltreffendheid van door TESS gefaciliteerd mobiliteitsherstel, zodat neurologisch herstel verbetert wanneer deze interventie wordt geleverd in de subacute fase (< 6 maanden) na SCI.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van STIMO-2 zijn het aantonen van de veiligheid en uitvoerbaarheid en het verkrijgen van voorlopig bewijs over de doeltreffendheid van door TESS gefaciliteerd mobiliteitsherstel, zodat neurologisch herstel verbetert wanneer deze interventie wordt geleverd in de subacute fase (< 6

maanden) na SCI.

Primaire doelstelling: Beoordeling van de veiligheid en uitvoerbaarheid van gerichte ESS ter ondersteuning van mobiliteitsrevalidatie bij patiënten met subacuut ruggenmergletsel (minder dan 6 maanden na het ontstaan van het letsel)

Secundaire doelstelling: Beoordeling van de voorlopige doeltreffendheid van de door TESS gefaciliteerde mobiliteitsrevalidatie ter verbetering van het herstel van de motorische functies en de mobiliteit van het been meer dan 12 maanden na ontstaan van het letsel.

Onderzoeksopzet

Enkelvoudig, niet-geblindeerd internationaal interventioneel uitvoerbaarheidsonderzoek in meerdere centra met tot 12 maanden follow-up na ontstaan van het ruggenmergletsel

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksinterventie bestaat uit 4 fasen, voorafgegaan door pre-screening: uitgangswaarde, chirurgie, intensieve revalidatie gefaciliteerd door TESS, ambulante revalidatie gefaciliteerd door TESS.

0. Pre-screening - Patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen na een ruggenmergletsel worden gescreend op geschiktheid voor de studie. - Patiënten die voldoen aan de geschiktheidscriteria en die bereid zijn om een ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, worden ingeschreven. Klinische beoordelingen worden uitgevoerd vanaf de inschrijving tot 12 maanden follow-up, volgens de EMSCI-tijdlijn van het onderzoek
1. Uitgangswaarden - Na inschrijving voor het onderzoek zullen een MRI, een CT-scan en, indien van toepassing, een zwangerschapstest worden uitgevoerd om de geschiktheidscriteria voor een implantaat te bevestigen. - Basisgegevens worden verzameld (beeldvorming, EMSCI URP-cohort na 1 maand, zwangerschap, anesthesioloog, psychologisch interview) - Patiënten die de tests voor de uitgangswaarden niet doorstaan, beëindigen het onderzoek
2. Chirurgie (implantatie van de neurostimulator op chirurgische afdeling of aangewezen chirurgisch centrum) - Indien nodig wordt de patiënt overgebracht naar een ziekenhuis waar neurochirurgie wordt uitgevoerd - De standaard pre-chirurgische procedures worden uitgevoerd - Het onderzoeksapparaat wordt geïmplant - Postoperatieve CT wordt uitgevoerd - Indien nodig wordt de patiënt naar het revalidatiecentrum (terug-)gebracht
3. Intensieve revalidatie gefaciliteerd door TESS (revalidatiecentrum) - TESS-stimulatie wordt geconfigureerd na een operatie en voorafgaand aan het begin van door TESS ondersteunde revalidatie. Deze procedure is gericht op het optimaliseren van de ruimtelijke en temporele parameters van TESS om de versterking van specifieke spiergroepen voor krachttraining en/of motorische taken te bevorderen. Deze activiteit wordt na verloop van tijd herhaald voor optimalisatiedoeleinden. - In het ziekenhuis - Duur: streef naar 100 (+/- 10) sessies revalidatietraining ondersteund door TESS, verspreid over een periode van 4 tot 6 maanden - TESS is deel van het standaard klinische revalidatieprogramma onder toezicht van fysiotherapeuten, bijvoorbeeld voor, maar niet beperkt tot, krachttraining van de onderste ledematen en bewegingssessies.
4. Revalidatie buiten het ziekenhuis (revalidatiecentrum, thuis) - Poliklinisch (ten minste 2 sessies per week in een revalidatiecentrum) - Duur: van het

eind van de intensieve fase tot 12 maanden na ontstaan van het letsel - De patiënt krijgt continue training onder toezicht van een fysiotherapeut voor functioneel gebruik van TESS tijdens dagelijkse activiteiten. Gebruik zonder toezicht is toegestaan parallel met de poliklinische revalidatie na training van de patiënt door de fysiotherapeut. Tijdens door TESS ondersteunde revalidatiesessies (3. en 4. hierboven) worden regelmatig technische tests en stimulatie-beoordelingen uitgevoerd. Stimulatie-beoordelingen omvatten optimalisatie van stimulatieparameters door een team van experts. 5. Einde van onderzoek na 12 maanden - Na de laatste klinische beoordeling 12 maanden na ontstaan van het letsel, kan de patiënt kiezen tussen inactivering van de stimulator of explantatie van het onderzoekssysteem, tenzij verder gebruik als gunstig voor de patiënt wordt beschouwd. Het geïmplanteerde apparaat heeft een verwachte levensduur van vijf jaar. Het onderzoek eindigt na de laatste onderzoeksprocedures.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van deelname aan het onderzoek is tweeledig: 1) Risico's verbonden aan de chirurgische ingreep, en 2) risico's verbonden aan TESS in combinatie met rehabilitatie. Gebaseerd op literatuuronderzoek naar het gebruik van soortgelijke systemen bij patiënten met een chronisch GCB en over de risicobeoordeling van het onderzoekssysteem, de belangrijkste risico's van deelname aan het onderzoek zijn onder meer:

Risico's verbonden aan chirurgische ingrepen:

- De risico's verbonden aan het implanteren van het IPG en de elektrodenarray zijn vergelijkbaar met de volgende risico's verbonden aan implantaten voor chronische pijn bij epidurale stimulatie (zie IFU van apparaten) en omvatten: zwelling op implantaten, hematoom of bloedingen, infectie, neuropathische pijn, lekkage van hersenvocht en wondcomplicaties.
 - De risico's verbonden aan algemene anesthesie omvatten: longontsteking, beroerte, anoxie en post-operatieve verwarring.
 - Een nieuwe elektrode-array (Go-2 lood) zal worden gebruikt in de studie. Het lood is ontworpen om om individuele posterior wortels eenzijdig uit het lumbosacrale ruggenmerg te rekruteren - om zo te voorkomen dat crosstalk tussen de wortels van het linkerbeen en het rechterbeen. Het lood is licht breder en langer dan de bestaande lood gebruikt voor chronische pijn, die kan leiden tot extra (onbekende) risico's tijdens de implantatie, zoals druk op het ruggenmerg. De Go-2 Lood is ook gebruikt in een andere klinische studie setting (STIMO-studie). Uitgebreide preklinische validatie: er werden tests uitgevoerd om het risico, d.w.z. computersimulaties en chirurgische implantaten, tot een minimum te beperken.
- in kadavers door ervaren neurochirurgen. Bovendien, gepersonaliseerde rekenmodellen van het ruggenmerg uitgewerkt op basis van pre-operatieve MRI-scans verminderen de risico's en nemen toe. vertrouwen in de haalbaarheid van het inbrengen van lood. Alleen patiënten met bevestigde geschiktheid na de basislijn evaluaties zullen de implantatie procedure ondergaan. Risico's verbonden aan de peddel

elektrode-arrays omvatten loodmigratie en schade aan de elektroden, die in het ergste geval scenario, kan een vervangende operatie noodzakelijk zijn ("redo", zie het bijbehorende risico hieronder).

- Tijdens de implantaatprocedure zijn een paar fluoroscopiebeelden met een lage dosis nodig in de laterale en laterale implantatie, antero-posterieure posities. Daarnaast wordt er, indien nodig, een CT-scan uitgevoerd bij de initiële plaatsing van de elektrode-elektrode-array om de juiste positie in het wervelkanaal te bevestigen. De totale onderzoeksdosis straling van beeldvormende procedures is 18,3 mSv.

- De peddelelektrode-array wordt ingebracht door gedeeltelijke laminectomie op niveau T12-L2 van het wervelkanaal (voor details zie 6. Procedures). In het geval dat de eerste Go-2-leiding niet permanent geïmplanteerd kan worden en in plaats daarvan de Specify 5-6-5-snoer zal worden gebruikt - zoals toegestaan volgens het protocol, zal de dezelfde opening zal worden gebruikt.

- o Eerdere studies, waaronder STIMO, hebben aangetoond dat het inbrengen van het lood door middel van een gedeeltelijke laminectomie tussen de T12- en L2-wervel is geschikt om toegang te krijgen tot de

L1 posterior wortels. Echter, S1 en S2 posterior wortels kunnen meer caudaal worden gelokaliseerd, waardoor een optimale toegang tot deze wortels wordt voorkomen. In dit scenario is de laminectomie moet worden vergroot, of, in zeldzame situaties, een tweede opening nodig hebben, uit te voeren tussen de L1 en L2 wervel. Deze aanpassingen kunnen toenemen de chirurgische tijd met ongeveer 30 minuten. Bijkomende risico's zijn zeer beperkt.

Omdat de laterale window van de laminectomieën beperkt blijft, is de stabiliteit van de ruggengraat is het onwaarschijnlijk dat het verder ecompromitteerd wordt. De vergroting van de laminectomie kan het risico op bloedingen of het lekken van hersenvocht licht verhogen.

Extra aandacht wordt in dit geval besteed door de neurochirurg. Beide risico's zijn van voorbijgaande aard en zonder dat verdere interventie nodig is.

- o Bij het permanent implanteren van de Specify 5-6-5-snoer na de grotere Go-2-snoer werd ingevoegd, kan er bezorgdheid worden geuit in verband met de positiestabiliteit van de leiding.

De stabiliteit van de elektrode-elektrode-array wordt voornamelijk gegarandeerd door de kwaliteit van lead die verankert aan de wervelkolom, in plaats van door de epidurale ruimte op zich. Daarom is er geen probleem wordt verwacht voor de stabiliteit van het lood in dit geval.

- o Zoals vermeld in 5.4.2 Gelijktijdige behandelingen: een onvoorziene medische behoefte aan een MRI moet met bijzondere voorzichtigheid worden behandeld en er moet contact worden opgenomen met de opdrachtgever.

Risico's verbonden aan het gebruik van TESS tijdens de revalidatie:

Tijdens het STIMO-onderzoek is slechts één ernstig ongewenst voorval dat verband houdt met hulpmiddel of procedure, tot nu toe vastgesteld (een vervangende operatie van het lood). Daarnaast zijn er nog enkele van de volgende risico's kan bestaan:

- o De patiënt kan tintelingen voelen.
- o De patiënt kan zich overprikkeld voelen door overprikkeling.
- o Tijdens de technische verificatie en optimalisatie van de stimulatieparameters van het apparaat, de de patiënt kan tijdelijke elektrische ontladingen voelen als gevolg van impedantie- en frequentietesten en na een wijziging van de positie van de romp.
- o De revalidatiesessies zullen de standaard zorg volgen, maar de introductie van TESS ondersteunde sessies kunnen resulteren in een hogere trainingsintensiteit, wat kan leiden tot vermoeidheid en in het ergste geval tot: blauwe plekken en oedeem op het kuitje en de enkels
- vermindering van de motorsterkte van de onderste ledematen
- schommeling van de stemmings- en motivatieniveaus, verhoogde frequentie van de klinische risico's die bekend zijn voor mensen met SCI (bv. infectie van urinewegen, enz.)
- gezamenlijke pijn
- neuropathische pijn
- pijn in de gewrichten van de onderste ledematen of voeten
- pijn tijdens de beweging van het onderste lidmaatje
- psychisch leed
- tekenen van autonome dysreflexie
- huiderosie
- spasticiteit
- stress
- tendinitis

o Bij een rechtopstaande training kan de patiënt het risico lopen om te vallen. Als preventieve maatregel, zullen de patiënten trainen met behulp van hulpmiddelen die geschikt worden geacht door de therapeut, afhankelijk van de mogelijkheden van de patiënt, bijvoorbeeld door gebruik te maken van zijn lichaamsgewicht ondersteuning, looprek en/of krukken tijdens het bovengronds lopen. Echter, op de lange termijn, de patiënt zal naar verwachting evenwicht, stabiliteit en zelfstandigheid bereiken het risico zal mettertijd afnemen. Patiënten met SCI op cervicaal niveau kunnen een scoliose ontwikkelen vanwege hun onvermogen om de buikspieren goed samen te trekken.

In case of device deficiency during the course of rehabilitation, low dose fluoroscopy images may be needed to evaluate the deficiency. A redo procedure may take place.

The risks of the procedure are similar to the initial implantation, the complication rate is expected to be slightly higher.

o In geval van een device deficiency tijdens de rehabilitatie, kunnen lage dosis fluoroscopie beelden mogelijks nodig zijn om de deficiency te evalueren. Een nieuwe procedure kan plaatsvinden.

De risico's van de procedure zijn vergelijkbaar met de eerste implantatie, de complicatiegraad is gelijk aan die van de eerste implantatie.

zal naar verwachting iets hoger zijn.

Aan het einde van de studie kan de patiënt kiezen voor verwijdering van het

geïmplanteerde apparaat. De risico's van explantatieprocedure is vergelijkbaar met die van de implantatieprocedure.

o Een patiënt kan een niet-reagent zijn voor de door TESS ondersteunde therapie. In dat geval is de patiënt zal geen voordeel (gelijk of slechter resultaat) halen uit TESS ondersteunde therapie in vergelijking met het reguliere klinische revalidatieprogramma.

Risico's gerelateerd aan de toestand van de patiënt en niet gerelateerd aan de studie:

De studie rekruteert patiënten die onlangs een SCI hebben ondergaan en die zich daarom in een fysieke en psychologische medische situatie die onstabiel kan zijn. Het onderzoek begint wanneer de patiënt in het ziekenhuis wordt opgenomen.

De lokale onderzoekslocatie is verantwoordelijk voor de kwaliteit van de zorg, inclusief fysiologische en psychologische ondersteuning.

Contactpersonen

Publiek

École Polytechnique Fédérale de Lausanne

Chemin des Mines 9
Genève 1202
CH

Wetenschappelijk

École Polytechnique Fédérale de Lausanne

Chemin des Mines 9
Genève 1202
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten ingeschreven in het EMSCI-onderzoek
2. Patiënten die geschikt zijn na stratificatie op basis van het URP-model*
3. Leeftijd van 18 tot en met 70 jaar oud
4. Focaal ruggenmergletsel als gevolg van trauma
5. Patiënt met voorgeschiedenis van SCI in de afgelopen 6 maanden (subacute SCI)
6. Laesieniveau (bevestigd door MRI):
 - * Vertebrale laesie T11 of hoger, en de afstand tussen de top van de conus medullaris en de locatie van ruggenmergschade moet ten minste 70 mm zijn, zodat elektroden kunnen worden geplaatst
 - * en neurologische laesie T11 of hoger, met behouden conusfunctie
7. Psychische gesteldheid geschikt voor deelname aan het onderzoek
8. Bereid en in staat om aan alle onderzoeksprocedures te voldoen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ruggenmergletsel door neurodegeneratieve ziekte, spondylopathie, tumor of aanwezigheid van een spinale stenose
2. Ernstige of chronische medische aandoening die al voor SCI aanwezig was en die de revalidatie beïnvloedt
3. Actief geïmplantiseerd apparaat zoals een pacemaker, implanteerbare cardiale defibrillator of een indicatie die zou kunnen leiden tot implantatie van een dergelijk apparaat
4. Niet in staat om onderzoeksprocedures te volgen, bijv. als gevolg van taalproblemen, psychische aandoeningen, dementie
5. Hematologische aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen tijdens chirurgische ingrepen
6. Aangeboren of verworven afwijkingen van de onderste ledematen (aandoening van gewrichten en botten)
7. Bekend of vermoed drugs- of alcoholmisbruik
8. Levensverwachting van minder dan 12 maanden
9. Zwanger of geeft borstvoeding
10. Deelname aan een ander interventioneel onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Stimo-2 Onderzoekssysteem

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT04196114
CCMO	NL72342.091.19