

Elektrische Directe Stimulatie van Perifere Zenuwen voor verbetering van Regeneratie - Veiligheid & Toepasbaarheid

Gepubliceerd: 10-02-2020 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om aan te tonen dat ES veilig en toepasbaar is bij diverse patient-categorieën. Het secundaire doel is om een inschatting te kunnen maken van de effect-grootte, zodat toekomstige (grotere) studies kunnen worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Perifere neuropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50763

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EDISON - Elektrische Directe Stimulatie van Zenuwen

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

Zenuwletsel / Zenuwbeschadiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kortdurende Elektrische stimulatie, Zenuwregeneratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn: 1) veiligheid: het optreden van bijwerkingen en 2) haalbaarheid, hetgeen wordt gemeten als de belasting voor het ziekenhuis en de belasting voor de patiënt.

De lasten voor het ziekenhuis zal worden gemeten als directe kosten voor het ziekenhuis (stimulatie-kastje / elektrodes, personeel) en de kosten van de post-operatieve evaluatie. De belasting voor de patiënt zullen hieronder uitgebreider worden besproken.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten betreft het klinisch effect van de elektrische stimulatie. Het is niet het doel van het huidige project om statistisch significante verschillen vast te stellen tussen de stimulatie-groep en de controle-groep, maar het secundaire doel is om een reële schatting van de effect-grootte te maken, hetgeen gebruikt kan worden bij het ontwerp van grotere gerandomiseerde onderzoeken. Hieronder worden de secundaire uitkomstmaten vermeld en het schema van de follow-up.

Patient categorie; Follow-up; Klinische uitkomstmaat

1. plexus brachialis zenuwtransplantatie (volwassenen); 6/12/18/24/36 mnd;

Biceps kracht (kwantitatief), EMG/MUNE, DASH

2. distale zenuw transfers; 6/12/18/24 mnd; Biceps kracht (kwantitatief),

EMG/MUNE, DASH

3a. zenuw transplantatie n medianus; 6/12/18/24 mnd; Thenar reinnervatie,

EMG/MUNE, gevoel van de vingers (kwantitatief), DASH

3b. zenuw transplantatie n radialis; 6/12/18/24 mnd; herstel van pols- en

vingerextensie, DASH

4. nTOS; 6/12/18/24/36 mnd; Thenar and hypothenar reinnervatie, EMG/MUNE, DASH

5. distale zenuwtransfers: 6/12/18/24 mnd; kracht vingerextensie; EMG/MUNE, DASH

Lichamelijk onderzoek:

De onderzoeker is tijdens de postoperatieve follow-up onderzoeken geblindeerd

voor de toegewezen behandeling van wel of geen elektrische stimulatie. Het

operatie-verslag in het EPD zal tonen dat elektrische stimulatie plaatsvond

"volgens studie-protocol".

Kwantitatieve kracht van de m biceps zal worden getest met een dynamometer, of

met gewichten.

Actieve exorotatie zal worden gemeten in het aantal graden actieve

bewegingsuitslag.

Gevoel van de hand zal worden getest met Semmes-Weinstein filamenten en 2 punts

dicriminatie.

De kracht van pols- en vinger-extensie wordt getest volgens de MRC-gradering

(0-5).

Vragenlijst:.

DASH - Disability of Arm / Shoulder / Hand

Aanvullend onderzoek

naald EMG (elektromyografie) - meet semi-kwantitatief het aantal herstelde

motorische zenuwvezels

MUNE is een elektrografische techniek die kwantitatief het aantal herstelde

motorische eenheden vaststelt (Gooch, Doherty et al. 2014)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks onderzoeksinspanningen om perifere zenuw regeneratie te stimuleren, heeft dit nog niet geleid tot verbetering van de uitkomst voor patiënten met een zenuwletsel. Verschillende manieren werden met dit doel in het laboratorium onderzocht, maar tot heden was het niet mogelijk om een specifieke methode te implementeren in de klinische praktijk. Een van de onderzochte methodes betreft kortdurende elektrische stimulatie (ES) van een beschadigde zenuw. Elektrische stimulatie is uitgebreid onderzocht in proefdieren, en het is een betrouwbare methode gebleken om axonale uitgroei te stimuleren. Het werkingsmechanisme berust op het verhogen van de expressie van neurotrofe factoren, via cyclisch AMP en regeneratie-gebonden genexpressie. (Gordon 2016)

Elektrische stimulatie is na dit uitgebreide basaal wetenschappelijk onderzoek toegepast bij patiënten, en effectief gebleken in onderzoeksverband. Het aantal patiënten dat onderzocht is, is echter nog beperkt. Kortdurende (gedurende 1 uur) elektrische stimulatie na operatie met een frequentie van 20 Hz bleek effectief te zijn (Chan 2016).

De onderstaande studies zijn gepubliceerd, dan wel gepresenteerd op een congres.

1. Ernstige zenuw beknelling: carpaal tunnel syndroom (Gordon 2010)

In een gerandomiseerd onderzoek werd bij 11 patiënten ES toegepast na operatieve decompressie. De resultaten werden vergeleken met 10 controle patiënten. De stimulatie groep had significant betere axonale regeneratie 6-8 maanden na hun carpaal tunnel syndroom operatie; bij hen nam het aantal motorische eenheden (gemeten met MUNE, Gooch 2014) toe van 150 +/- 62 naar 290

+/- 140 (gemiddeld +/- standaard deviatie) ($p < 0,05$). In de controlegroep nam het aantal motorische eenheden niet toe ($p > 0,2$). De geleidingssnelheid van de zenuw verbeterde significant in de stimulatie-groep, maar niet in de controle-groep. Klinische uitkomstmaten verbeterden in beide groepen.

2. Vingerzenuw herstel (Wong 2015)

Patiënten bij wie een totale doorsnijding van de vingerzenuw was opgetreden werden behandeld met operatief herstel. Na de zenuwhechting werden fijne draad-elektrodes aangebracht voordat de huid werd gesloten. Na de operatie werden de patiënten gerandomiseerd om hetzij 1 uur ES hetzij 1 uur nep-stimulatie te ondergaan. Patiënten werden tot 6 maanden gevolgd door een geblindeerde onderzoeker om het gevoel vast te leggen met 2 puntdiscriminatie, druk drempel, en dunne vezel test. Het functionele herstel werd gemeten middels de DASH vragenlijst (Disability of Arm, Shoulder, and Hand).

Er werden 36 patiënten geïncludeerd, 18 in elke groep. Bij de patiënten in de ES groep werden grotere verbeteringen vastgesteld in alle onderzochte gevoels-modaliteiten 5-6 maanden na de operatie, in vergelijking met de controlegroep. Er was een trend dat de functionele verbetering groter was in de onderzoeksgroep, maar dit was statistisch niet significant ($P > 0,01$).

3. Peroperatief rekletsel van de n accessorius (Barber 2018)

Verminderde schouderfunctie is een veel voorkomende complicatie na nek dissectie ivm halskanker, als gevolg van rekletsel van de n accessorius. Volwassen patiënten die een nekdissectie zouden ondergaan werden geïncludeerd. De onderzoekspatiënten ondergingen per-operatieve elektrische stimulatie van de n accessorius na afloop van de nekdissectie. De controlegroep kreeg geen stimulatie. De primaire uitkomstmaat was de Constant-Murley Schouder score, waarbij een vergelijking werd gemaakt van uitgangswaarde tot 12 maanden na de operatie.

Er werden 54 patiënten gerandomiseerd (1:1). De schouder-scores in de ES groep waren significant lager dan die in de controlegroep, passend bij een betere schouderfunctie in de ES groep ($p = 0,007$). Er trad een achteruitgang van schouderfunctie op bij 4 patiënten in de ES groep, in vergelijking met 17 patiënten in de controlegroep ($p = 0,023$). Er werd geconcludeerd dat per-operatieve stimulatie een positief effect had op zenuw-herstel na een rekletsel.

4. Ernstige zenuw beknelling: n ulnaris beknelling (Morhart 2018, Power 2019)

In een studie werden 24 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd naar post-operatieve elektrische stimulatie of nep-stimulatie, na een operatieve decompressie van de n ulnaris ter hoogte van de elleboog. Dit cohort bestond uit 16 onderzoekspatiënten en 8 controles. Patiënten werden vervolgd tot drie jaar na hun operatie. In de patiënten met ES werd een groter aantal motorische eenheden vastgesteld met MUNE (+/- 180 vs 90). Het werd geconcludeerd dat ES zenuw herstel na operatieve decompressie verbetert.

5. Zenuwtransfer voor herstel van de m biceps (Morhart 2018)

Een zenuwtransfer van een fascikelbundel van de n ulnaris naar de n musculocutaneus (Oberlin transfer) wordt toegepast bij patienten die een verlamming van de m biceps hebben ten gevolge van een zenuw tractieletsel. Deze operatie resulteert gewoonlijk in een herstel van de m biceps tot een kracht graad 4/4+, gemeten volgens de MRC (Medical Research Council) die loopt van 0 tot 5. De onderzoeksgroep bestond uit 9 patiënten, en werd vergeleken met 9 controles. De mediane kracht in de onderzoeksgroep was 5, versus 4+ in de controle groep. De kwantitatieve kracht was 12 kg (onderzoeksgroep) versus 6 kg (controlegroep). De DASH vragenlijst verminderde van 60 pre-operatief tot 40 (onderzoeksgroep) versus 50 (controlegroep).

Samenvattend is er slechts een beperkt aantal kleine series betreffende ES gepubliceerd (of gepresenteerd op een congres), bij patienten met een zenuw-compressie-syndroom, na zenuw-reconstructie, en na zenuw rekletsel. De huidige literatuur kent de volgende beperkingen: 1) het aantal patienten per serie is klein 2) alle studies zijn verricht door / in samenwerking met dezelfde Canadese onderzoeksgroep 3) Het effect bij andere types zenuwletsel is nog niet onderzocht, bijvoorbeeld proximale letsels (plexus brachialis letsel), zenuwletsels bij kinderen, letsel van hersenzenuwen anders dan de n accessorius. De veiligheid en toepasbaarheid van ES is nog niet onderzocht bij deze "nieuwe" patient-categorieën, en de werkzaamheid is nog niet vastgesteld in deze groepen. Het is niet aangetoond dat het breed klinisch implementeren van ES bij alle typen zenuwletsel gerechtvaardigd is.

Barber, B., H. Seikaly, K. Ming Chan, R. Beaudry, S. Rychlik, J. Olson, M. Curran, P. Dziegielewski, V. Biron, J. Harris, M. McNeely and D. O'Connell (2018). "Intraoperative Brief Electrical Stimulation of the Spinal Accessory Nerve (BEST SPIN) for prevention of shoulder dysfunction after oncologic neck dissection: a double-blinded, randomized controlled trial." J Otolaryngol Head Neck Surg 47(1): 7.

Chan, K. M., M. W. Curran and T. Gordon (2016). "The use of brief post-surgical low frequency electrical stimulation to enhance nerve regeneration in clinical practice." J Physiol 594(13): 3553-3559.

Gooch, C. L., T. J. Doherty, K. M. Chan, M. B. Bromberg, R. A. Lewis, D. W. Stashuk, M. J. Berger, M. T. Andary and J. R. Daube (2014). "Motor unit number estimation: a technology and literature review." Muscle Nerve 50(6): 884-893.

Gordon, T. (2016). "Electrical Stimulation to Enhance Axon Regeneration After Peripheral Nerve Injuries in Animal Models and Humans." Neurotherapeutics 13(2): 295-310.

Gordon, T., N. Amirjani, D. C. Edwards and K. M. Chan (2010). "Brief post-surgical electrical stimulation accelerates axon regeneration and muscle reinnervation without affecting the functional measures in carpal tunnel syndrome patients." Exp Neurol 223(1): 192-202.

Morhart, M. (2018). Electrical Stimulation in the PNS: What's New and What Works? American Society of Peripheral Nerve (ASNP annual conference). Phoenix AZ.

Power, H.A., Morhart M.J., Olson J.L., Chan K.M. (2019) "Postsurgical

Electrical Stimulation Enhances Recovery Following Surgery for Severe Cubital Tunnel Syndrome: A Double-Blind Randomized Controlled Trial." Neurosurgery. 2019 [Epub ahead of print]

Wong, J. N., J. L. Olson, M. J. Morhart and K. M. Chan (2015). "Electrical stimulation enhances sensory recovery: a randomized controlled trial." Ann Neurol 77(6): 996-1006.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om aan te tonen dat ES veilig en toepasbaar is bij diverse patient-categorieën. Het secundaire doel is om een inschatting te kunnen maken van de effect-grootte, zodat toekomstige (grotere) studies kunnen worden ontworpen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectief gerandomiseerd onderzoek waarbij patiënten worden geïncludeerd bij wie - volgens de huidige zorg standaard - een indicatie bestaat voor een operatieve behandeling van het zenuwletsel. De patiënten zullen worden gerandomiseerd om korte ES te krijgen van de betreffende zenuw tijdens (of direct na) de zenuw-operatie, of om geen ES te krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kortdurende elektrische stimulatie zal worden toegepast op de betreffende zenuw, proximaal van het letsel. De ES zal worden toegepast gedurende 1 uur, met een frequentie van 20 Hertz, conform eerdere studies. In de meerderheid van de patiënten zal ES worden toegepast tijdens de zenuw-operatie. In controle patienten zal dan geen stimulatie worden toegepast. In compressie-neuropathie van de plexus brachialis zal de elektrische stimulatie worden toegepast in de uitslaap-kamer, direct aansluiten aan de operatie. De elektroden worden tijdens de operatie ingebracht, en worden na de stimulatie uitgenomen. In deze patiënt categorie zal bij controle patiënten nep-stimulatie worden toegepast, gezien de geblindeerde studie-opzet.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van een nadelig effect wordt ingeschat als praktisch nul. Vanuit een theoretisch oogpunt zal kortdurende elektrische stimulatie niet kunnen resulteren in een complicatie / bijwerking. In de patient groepen die werden gepubliceerd (of gepresenteerd) werden geen nadelige effecten gerapporteerd. Elektrische stimulatie werd goed verdragen (bij wakkere patienten) en geen nadelige effecten werden evenmin vastgesteld bij patienten bij wie ES werd toegepast, maar waarvan de resultaten nog niet werden gerapporteerd (persoonlijke communicatie met K.M. Chan).

De belasting van de patient kan worden onderverdeeld in de belasting tijdens de

elektrische stimulatie, en de belasting door de uitvoeriger post-operatieve evaluatie.

De belasting van de elektrische stimulatie zeld is afhankelijk van het type zenuwletsel.

- wanneer de elektrische stimulatie tijdens de operatie wordt toegepast, kan het zijn dat dit de operatie-duur verlengt. In het overgrote deel van de operaties zal de tijd van de elektrische stimulatie (1 uur) worden gebruikt om delen van de operatie uit te voeren waarbij de betreffende zenuw niet wordt gemanipuleerd in het operatiegebied. Tijdens de meeste operaties is het nodig om een zenuw-graft uit het been van de patiënt uit te nemen, hetgeen minstens zo veel tijd in beslag neemt als de elektrische stimulatie. In een klein deel van de gevallen kan de duur van de narcose langer zijn.
- wanneer de elektrische stimulatie plaatsvindt na de operatie, zal dit geschieden in de uitslaapkamer. Ten gevolge van de elektrische stimulatie kan de patiënt een spierspanning voelen tijdens de stimulatie. Het ongemak van deze spierspanning zal worden vastgelegd middels een NRS (Numeric Rating Scale). Na de stimulatie (of nep-stimulatie) zullen de draad-elektrodes worden uitgenomen, hetgeen minder onplezierig voelt dan het uitnemen van een infuus.

De post-operatieve follow-up van de patiënt is uitgebreider dan in de huidige poliklinische praktijk. De patiënt zal op vastgestelde tijdstippen worden teruggezien, met gelijkblijven van het aantal post-operatieve bezoeken. Tijdens de poliklinische follow-up zullen uitgebreidere onderzoeken worden verricht, hetzij tijdens het lichamelijk onderzoek (hetgeen waarschijnlijk niet meer dan 10 minuten extra tijd zal vergen), of met aanvullend onderzoek (EMG/MUNE). Tevens zal een vragenlijst worden afgenomen.

Het verwachte voordeel voor patienten bij wie elektrische stimulatie wordt toegepast, is dat zij een beter herstel van zenuwfunctie krijgen. Dit betekent dat zij beter (of eerder) herstel krijgen van de kracht van de m biceps, handfunctie, of gezichtsmimiek, afhankelijk van de zenuw die het zenuwletsel betreft.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

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)

Patienten bij wie de indicatie is gesteld voor een chirurgische behandeling (hetzij zenuw-reconstructie, hetzij zenuw-decompressie) van een zenuwletsel, conform de huidige klinische indicaties. Het betreft patienten bij wie de betreffende operatie is geïndiceerd om symptomen van axonale zenuw-schade te verbeteren.

De volgende patient categorieën worden geïncludeerd

1. plexus brachialis reconstructie met zenuw-transplantatie bij volwassenen
2. distale zenuw-transfers bij volwassenen
3. distale zenuw-transplantatie bij volwassenen van de
 - 3a. n medianus
 - 3b. n radialis
4. ernstige beknelling van de plexus brachialis - neurogeen thoracic outlet syndrome (volwassenen)
5. distale zenuwtransfer na dwarslaesie

In elk van de genoemde categorieën zullen maximaal 20 patienten worden geïncludeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die niet in staat zijn informed consent te geven door een taalstoornis of taalbarrière.

Patienten die niet in staat zijn om het follow-up schema te volgen, bijvoorbeeld doordat ze in het buitenland wonen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-03-2021
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Per-operatieve zenuw stimulatie en meet systeem.
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
CCMO	NL64844.058.18